

A r c h i v
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.

Bd. 161. (Sechzehnte Folge Bd. I.) Hft. 1.

I.

**Ueber das Vorkommen von eosinophilen
Leukocyten in Tumoren.**

(Aus dem Pathologischen Institut des Herrn Geheimrath Arnold
in Heidelberg.)

Von
Dr. F. Feldbausch,
II. Assistenten am Institut.

Seit den eingehenden Untersuchungen Ehrlich's über die eosinophilen Zellen, hat man dieser Form der Leukocyten eine erhöhte Beachtung geschenkt. Nachdem zunächst ihr vermehrtes charakteristisches Vorkommen für die Leukaemie festgestellt hatte, haben weitere Untersuchungen gezeigt, dass auch bei anderen Erkrankungen unter gewissen Umständen es zu einer Vermehrung der eosinophilen Zellen sowohl im Blute, als auch in bestimmten erkrankten Organen kommen kann.

Dabei war es zunächst von Interesse, dass auch bei anderen Erkrankungen der blutbildenden Organe, besonders der Lymphdrüsen sich in einzelnen Fällen Vermehrung der eosinophilen Zellen nachweisen liess. So beschreibt Goldmann einen Fall von Lymphosarcom der Halslymphdrüsen, wobei sich im Tumor eine sehr grosse Vermehrung der eosinophilen Zellen vorfand. Interessant war dabei, dass sich die eosinophilen Zellen nur in den Randtheilen der Lymphknötchen fanden, nicht aber im

Keimzentrum, woraus Goldmann den Schluss zog, dass sie nicht im Tumor selbst entstanden sein könnten. Es ist diese Beobachtung deswegen wichtig, weil ja die Frage nach der Entstehung der eosinophilen Zellen immer noch strittig ist. Ich werde auf dieselbe später noch etwas zurückkommen müssen.

Dann haben Müller und Rieder einen Fall von Sarcom des Schädels mit Milztumor beschrieben, bei welchem sich gleichfalls eine grosse Vermehrung der eosinophilen Zellen constatiren liess. Sie nehmen an, dass die eosinophilen Zellen im Blute, und nicht im Knochenmark entstanden.

Reinbach untersuchte das Blut bei verschiedenen Tumoren und fand Veränderungen desselben, die oft in einem Zusammenhang mit der Betheiligung blutbildender Organe zu stehen scheinen. Dabei beschreibt er eingehender einen Fall von primärem Carcinom vom Rachen ausgehend mit Infiltration der Halslymphdrüsen, wo sich eine sehr starke Vermehrung der eosinophilen Zellen fand. Reinbach erklärt das Auftreten derselben in Folge eines chemotaktischen Reizes vom Tumor ausgehend.

Dann ist ihr Vorkommen bei acuten Infectionen erwähnenswerth, wie sie Marwedel in seiner Arbeit über acute Osteomyelitis und Schnaudigel in seiner Arbeit über die Schlummerzellen beschreiben.

Auch ihr Vorkommen in gewissen Stadien der Gonorrhöe gehört hierher.

Ich kann später noch einige hierher passende Beobachtungen hinzufügen.

Anschliessend an die Infection reiht sich ihr Auftreten bei gewissen chemischen Reizen der äusseren Haut. Es hat besonders Neusser darauf hingewiesen, dass sich bei einer grossen Anzahl von Haut-Erkrankungen, sowohl im Blute, wie in loco eine Vermehrung der eosinophilen Zellen feststellen lässt; und es haben er und Bettmann die Frage auch experimentell näher untersucht.

Endlich will ich auch noch die Beziehungen der eosinophilen Zellen zu gewissen Erkrankungen des Respirations-Tractus besonders zum Astma bronchiale hervorheben, sowie zum Intestinal-Tractus, wie sie von Growen und Stutz beschrieben sind. Ausser den oben erwähnten Fällen von Goldmann, Müller und Rieder, Reinbach ist, soweit ich die Literatur übersche,

nur noch Przewski zu erwähnen, welcher dem Auftreten esinophiler Zellen in Tumoren und ihrer eventuellen Bedeutung eine Beachtung geschenkt haben.

Ich selbst bin durch ein Mamma-Carcinom mit zahlreichen eosinophilen Zellen im Tumor darauf hingewiesen worden, eine grössere Anzahl von Tumoren in dieser Hinsicht zu untersuchen, deren Ergebniss ich kurz mittheilen möchte.

Der erste Fall von Mamma-Carcinom wurde fünf Wochen post partum operirt. Es soll damals im Anschluss an die Geburt eine Mastitis aufgetreten sein. Als sich die Frau dann fünf Wochen später in der Klinik vorstellte, wurde ein nahezu faustgrosser Tumor in der Mamma constatirt. Bei der Exstirpation fand sich außerdem noch ein ganz frischer Abscess. Mikroskopisch fand sich der Hauptsache nach eine chronische interstitielle Mastitis mit acuter Exacerbation. Die Drüsen waren gleichfalls gewuchert und es machte den Eindruck, dass man die ersten Anfänge einer carcinomatösen Neubildung vor sich hatte. Eosinophile Zellen sind in so zahlreichem Maasse vorhanden, dass sie sofort in die Augen fielen, obwohl gar nicht nach ihnen gesucht wurde. Was den Charakter der Zellen anbelangt, so handelt es sich meist um rundliche, unter Umständen aber auch polymorphe oder spindelförmige Zellen mit zwei oder mehreren Kernen. Das Protoplasma ist feingranulirt und färbt sich mit Eosin intensiv.

Verschieden grosse Granula in einer Zelle habe ich auch gefunden, wenn auch nicht sehr zahlreich. Dagegen habe ich eosinophile Zellen mit durchweg grossen Granula nur ganz vereinzelt gesehen. Es war eine genauere Beschreibung der Zellen wohl deswegen nothwendig, weil von einigen Autoren Unterschiede zwischen Blut-eosinophilen und Knochenmarks-eosinophilen Zellen gemacht werden.

Ich selbst habe bei meinen Untersuchungen keine Anhaltspunkte gefunden, die für eine Trennung der beiden Arten von Zellen sprächen. Wenn im Weiteren einfach von eosinophilen Zellen die Rede ist, so sind damit die eben beschriebenen Zellen gemeint. Dieselben liegen vorzugsweise im interstitiellen Gewebe. Dabei haben die Zellen meist eine rundliche Gestalt. An anderen Stellen aber, besonders da wo sich straffere und engere Bindegewebszüge zwischen den Drüsengläppchen hindurchziehen, nehmen sie eine polymorphe, oft eine langgestreckte Spindelform an, sodass man den Eindruck erhält, dass die hier aktiv eingewanderten Zellen sich den Verhältnissen ihrer Umgebung anpassen; geradeso wie da, wo sie sich in den Drüsengläppchen selbst finden. Sie sind hier spärlicher, wie im interstitiellen Gewebe, und an mehreren Stellen kann man sehen, wie sie sich zwischen den Drüsennepithelien hindurchzwängen, um schliesslich frei ins Lumen der Drüsencanälchen zu gelangen.

Es ergab sich nun zunächst die Frage, was ist hierbei die Ursache für das Auftreten der eosinophilen Zellen gewesen. Man hat eine secer-

nirende Mamma, die entzündet ist, und in welcher außerdem eine maligne Neubildung sich zu etablieren beginnt. Ist also die Secretion oder die Infection oder endlich das Carcinom die Ursache? Es wäre sehr wohl möglich, dass die eosinophilen Zellen eine Beziehung zur physiologischen Function der Mamma haben könnten. Es ist daher die Mamma einer Frau, welche drei Tage post partum an puerperaler Sepsis gestorben war, ohne dass eine Erkrankung der Mamma vorhanden gewesen wäre, auf eosinophile Zellen untersucht worden; ebenso die Mamma eines trächtigen Kaninchens. In beiden Fällen haben sich eosinophile Zellen nicht gefunden, woraus hervorgehen dürfte, dass eine Beziehung derselben zur Secretion der Mamma nicht anzunehmen ist. Die Mamma des Kaninchens wurde deswegen mit untersucht, um zu sehen, wie sich die eosinophilen Zellen zu einer experimentell erzeugten Mastitis verhalten. Die Mamma wurde mit Staphylokokken infiziert und vier Tage später extirpiert. Es hatte sich eine acute eitrige Mastitis entwickelt, das Zwischengewebe war sehr stark zellig infiltrirt und mit eosinophilen Zellen überschwemmt, und zwar hauptsächlich im Bereich des Eiterherdes. Man findet sie aber auch weiterhin im Zwischen-gewebe, wo die Entzündungs-Erscheinungen geringer sind. Dabei ändern sie hier oft ihre sonst mehr rundliche Form, indem sie sich in die Saft-spalten einzwängen und dadurch oft lange Spindelform zeigen. Endlich findet man sie auf dem Durchtritt zwischen den Drüsenzellen und im Drüsenumen selbst. Man kann aber sehr deutlich eine Abnahme ihrer Zahl von dem Eiterherd zu den Drüsennäppchen constatiren, sodass es außer Zweifel erscheint, dass ihr massenhaftes Auftreten hier in directem Zusammenhang mit der Entzündung steht.

Endlich habe ich noch eine Anzahl von Mamma-Carcinomen daraufhin untersucht. Im Allgemeinen findet man keine eosinophile Zellen; in einzelnen Fällen lassen sie sich nachweisen, aber nie in der Anzahl, dass sie auffällig gewesen wären, sondern man musste immer danach suchen. Es ist also daher am wahrscheinlichsten, dass in vorliegendem Falle von Mamma-Carcinom mit puerperaler Mastitis das Auftreten der eosinophilen Zellen lediglich Folge der Entzündung gewesen ist.

Man sollte nun eigentlich erwarten, dass sich in Eiterheerden immer eine grosse Anzahl eosinphiler Zellen finden werde; das ist aber nicht der Fall, sondern man findet vielmehr keine. Es kommt dies wohl daher, dass man beim Menschen ganz frische Eiterheerde gewöhnlich selten zur Untersuchung bekommt, und ich möchte annehmen, dass das Auftreten eosinphiler Zellen in Eiterheerden, außer anderen Bedingungen, an ganz bestimmte Stadien des Entzündungsvorganges geknüpft sind, und zwar an ein sehr frühes. Es hat auch Bettmann gezeigt, dass in Hautblasen, die durch einen chemischen äusseren Reiz entstehen,

sich ein eosinophiles Frühstadium beobachten lässt, während schon nach kurzer Zeit die eosinophilen Zellen aus den Blasen verschwinden, daher ist es auch verständlich, dass in experimentell erzeugten Entzündungen, die gewöhnlich sehr frisch untersucht zu werden pflegten, sich immer eine beträchtliche Anhäufung eosinophiler Zellen constatiren lässt. Dazu kommt endlich noch, dass zu solchen Experimenten gewöhnlich Kaninchen verwendet werden, deren Knochenmark normaler Weise viel reicher an eosinophilen, bezw. pseudoeosinophilen Zellen ist, als das des Menschen. Wenn in diesem Falle wohl die Beteiligung der eosinophilen Zellen auf Rechnung der Entzündung zu setzen ist, so kann aber auch andererseits der Reiz, den eine Neubildung auf den Mutterboden ausübt, die Veranlassung zu reichlichem Einwandern eosinophiler Zellen geben.

Wenn man nehmlich eine grössere Anzahl von Tumoren nach eosinophilen Zellen untersucht, so wird man sie in einigen Fällen vermehrt finden, in anderen wieder vermissen; es hängt dies sehr wahrscheinlich von gewissen Entwickelungs-Stadien des Tumors ab. Diejenigen Fälle, in denen sich eine ganz enorme Vermehrung der eosinophilen Zellen fand, muss ich etwas genauer beschreiben.

Znnächst handelt es sich um ein Uterescarcinom, welches bei einer 55jährigen Frau schon seit $1\frac{1}{2}$ Jahren bestand, und damals schon inoperabel gewesen war; es wurde deshalb auch nur ein ausgedehntes Curettament vorgenommen. Bei der mikroskopischen Untersuchung hatte man zunächst den Eindruck, dass es sich um ein Sarcom handelte; von einer carcinomatösen Structur war zunächst nichts Deutliches zu erkennen, sondern es war ein diffuses, rundzelliges Gewebe, in welchem sich da und dort grössere epitheliode Zellen fanden. Erst die genauere Untersuchung zeigte, dass es doch ein Epitheliom war, was auch mit der früheren mikroskopischen Diagnose übereinstimmte. Das carcinomatöse Gewebe war in so hohem Grade entzündlich infiltrirt, dass die carcinomatöse Structur dadurch verwischt wurde. Interessant war es nun, dass das ganze Präparat übersät war mit eosinophilen Zellen. Sie liegen diffus zerstreut im entzündlichen Gewebe; da, wo die Infiltration geringer ist, treten auch sie zurück. Nur vereinzelt sind sie in die Saftspalten des Bindegewebes vorgedrungen und haben hier wieder oft ziemlich lange Spindelform angenommen, während sie im übrigen Gewebe mehr rundliche Form zeigen; endlich finden sie sich in den Krebs-Alveolen selbst, wenn auch nur vereinzelt.

Es schliessen sich hieran zwei weitere Fälle von Carcinom der weiblichen Geschlechtsorgane.

Bei einer älteren Frau wurde eine beinahe hühnereigrosse Ingualindrüse entfernt, welche sich als Metastase eines schon vor längerer Zeit operirten Labium-Carcinoms darstellte. Mikroskopisch erwies sich die Drüse ebenfalls als Metastase eines Epithelioms. Die Krebszapfen sind von verschiedenen breiten Bindegewebszügen getrennt; an einzelnen Stellen sind noch Reste normalen Lymphdrüsen-Gewebes vorhanden. Das Zwischengewebe ist stellenweise entzündlich infiltrirt. Die Infiltration macht aber nur den Eindruck einer Reaction des Mutterbodens gegenüber den eindringenden Geschwulstmassen, nicht aber den der Eiterung, wie auch makroskopisch nicht die geringste Spur einer eitrigen Einschmelzung sich wahrnehmen liess, sondern die Geschwulst in allen Theilen von derber, fester Consistenz war. Ich hebe das deswegen hervor, weil hier eine Entzündung auf bakteriell Wege nicht die Ursache für das Auftreten eosinophiler Zellen sein konnte, sondern vielmehr der Reiz, den die Neubildung von sich aus übte, dafür verantwortlich zu machen ist. Es fanden sich hier auch in der That eosinophile Zellen in massenhafter Weise. Vorzugsweise sind dieselben im Zwischengewebe regellos zerstreut. Da und dort, wo es um einzelne Krebszapfen zu einer vermehrten Infiltration gekommen ist, finden sich auch eosinophile Zellen mehr heerdweise angeordnet. In den Krebszapfen selbst sind sie nur spärlich vorhanden, werden aber nicht vermisst. Hervorzuheben ist noch, dass in den Resten normalen Lymphdrüsen-Gewebes die eosinophilen Zellen vollkommen fehlen.

Bei einem weiteren Falle handelte es sich um ein Papillom des Penis bei einem 56jährigen Mann. Seit etwa zwei Jahren bestand die Geschwulst. Mikroskopisch stellte sich dieselbe als eine papillomatöse Wucherung des Oberflächen-Epithels dar, die an einzelnen Stellen mehr atypisch in die Tiefe ging, sodass ein Uebergang in Carcinom wahrscheinlich ist. Nekrotisch war der Tumor nicht, es fanden sich daher im mikroskopischen Bilde keine Eiterheerde. Nur in der Umgebung der gewucherten Papillen ist es zu einer geringen reactiven Infiltration gekommen. Eosinophile Zellen finden sich in reichlicher Anzahl, und hier vorzugsweise in der Durchwanderung zwischen den Epithelien. Da sie sich zwischen den einzelnen Epithelien hindurchzwängen, so ist ihre Gestalt dementsprechend eine sehr wechselnde. Es ist gerade dieses Präparat deswegen interessant gewesen, weil man sich hier des Eindrückes nicht erwehren kann, dass die Zellen durch selbstständiges Einwandern zwischen die Epithelien gelangt sind. Es nehmen immer noch einige Autoren an, dass die eosinophilen Zellen aus dem Knochenmark einfach mechanisch ausgespült und an einem anderen Ort transportirt werden. Hier fehlt jegliche Blutung und Eiterung, sodass man sich nicht gut erklären kann, wie die eosinophilen Zellen auf rein mechanischem Wege durch die hohen Papillen hindurchkommen sollten, sondern man wird eine active Bewegung derselben annehmen müssen.

Wie schon erwähnt ist in der Umgebung der gewucherten Papillen eine geringfügige reactive Infiltration vorhanden; in dieser sind denn auch eosinophile Zellen nachzuweisen. Weiter in der Tiefe erscheint das Bindegewebe nicht verändert; es finden sich in ihm auch keine eosinophilen Zellen mehr. Mit der Amputation des Penis wurden auch vergrösserte inguinale Lymphdrüsen entfernt. Mikroskopisch fand sich in ihnen keine Metastase, sondern eine einfache Hyperplasie. Wichtig ist es, hervorzuheben, dass in diesen Lymphdrüsen eosinophile Zellen sich nicht nachweisen liessen.

Drittens will ich einen Fall von Epitheliom der Blase erwähnen, welches bei einem 68jährigen Mann operativ entfernt wurde. Mikroskopisch stellte sich dasselbe als ein Zottkrebs dar mit hohen mehrgeschichteten Papillen und einem schmalen straffen Bindegewebe. Reactive Entzündung im Zwischen-gewebe fehlte fast vollständig, daher sind die eosinophilen Zellen auch recht spärlich vorhanden. An einzelnen Stellen jedoch ist eine vermehrte Rundzellen-Anhäufung; sucht man diese Stellen durch, so findet man auch immer mehrere eosinophile Zellen. Auf der Durchwanderung durch das Epithel habe ich sie in diesem Falle vermisst.

An die Epitheliome, die nicht gerade von der äusseren Haut ausgehen, will ich noch einen Fall von Unterlippen-Carcinom eines 62jährigen Mannes anschliessen. Um die genaueren Verhältnisse der eosinophilen Zellen und ihre Beziehungen zum Gewebe besser verfolgen zu können, ist der Schnitt im Präparat so gewählt, dass die ganze Dicke der Unterlippe in den Schnitt fällt, also auch die Musculatur, selbst noch ein Stück der Glandula submaxillaris mitgetroffen ist; außerdem geht der Schnitt noch durch einen Rest normaler Lippe. Im Bereich der carcinomatösen Wucherung ist eine sehr starke Rundzellen-Infiltration vorhanden; das Bindegewebe zwischen den Krebszapfen ist völlig mit Rundzellen infiltrirt. Diese Infiltration ist jedoch nur eine regionäre, nur im Bereich des Carcinoms vorhandene, während das übrige Gewebe frei von Infiltration ist. Die eosinophilen Zellen sind in ganz ausserordentlichem Maasse vermehrt. Sie finden sich aber vorzugsweise in dem infiltrirten Gewebe in der Umgebung des Carcinoms. Hier ist ihre grösste Anhäufung. Weniger reichlich finden sie sich auf der Durchwanderung durch das Epithel; hierbei zeigen sie wieder die verschiedenen Formen, besonders die länglichen Spindelformen. In dem tiefer liegenden, nicht veränderten Gewebe, in der Musculatur und der Glandula submaxillaris findet man nur ganz vereinzelte eosinophile Zellen. In diesem Präparat habe ich auch ziemlich oft Degenerations-Vorgänge an den eosinophilen Zellen gesehen; zerklüftete, klumpige und nur theilweise gefärbte Kerne; auch freie Granula im Gewebe, die keinen Zusammenhang mit der Zelle mehr erkennen lassen. Einige Male sah ich auch die Granula um einen Hohlraum angeordnet, den ich für den degenerirten, nicht mehr gefärbten Kern ansprechen möchte. Neubildungen, wie Kerntheilungsfiguren habe ich weder hier, noch sonst im Gewebe an den eosinophilen Zellen wahrnehmen können. Mit dem Carcinom wurde auch eine kleine etwa

bohnengrosse Lymphdrüse vom Kieferwinkel mit entfernt, welche im Wesentlichen einfache Hyperplasie zeigte und mit Sicherheit keine Metastase enthielt; es fanden sich zwar grosse epitheliode Zellen, jedoch nicht deutlich in Anordnung vor Krebsgewebe, sodass ich es offen lassen muss, ob es sich bereits um Metastasen handelt, oder ob es nur gewucherte Gefäßendothelien sind. Eosinophile Zellen fanden sich ziemlich reichlich in dieser Lymphdrüse in regelloser Anordnung über die ganze Drüse zerstreut; sie zeigten wenigstens keine besondere Beziehung zu den epithelioiden Zellen. Im Ganzen sind sie aber viel spärlicher, als im Carcinomgewebe des primären Tumors. Ich habe außerdem eine ganze Reihe von Epitheliomen der äusseren Haut daraufhin durchuntersucht, und habe eosinophile Zellen fast nie vermisst; sie kommen also demnach mit einer gewissen Regelmässigkeit in Epitheliomen vor, was ich von Carcinomen anderer Provenienz nicht sagen könnte. In Hinsicht auf Lage und Anordnung im Gewebe kann der oben beschriebene Fall als Beispiel für Alle dienen; es lässt sich immer eine Beziehung zu dem neugebildeten Geschwulstgewebe erkennen, indem der Mutterboden gegen die eindringenden Geschwulstmassen einen Schutzwall von eosinophilen Zellen vorschreibt.

Weiterhin wurde eine Reihe von Carcinomen anderen Ursprungs untersucht. Eosinophile Zellen haben sich in einigen vermehrt gefunden, in anderen haben sie fast völlig gefehlt. Es hat ihr Auftreten etwas unregelmässiges und inconstantes. Das gleiche Verhalten zeigt sich auch bei Sarcomen. Ich will dabei hervorheben, dass ich sie auch in Fällen von Lymphosarcom mit ausgebreiteter Metastasirung, allerdings ohne nachweisbare Beteiligung des Knochenmarks, nicht gefunden habe, während ich sie in anderen Fällen wieder sehr reichlich nachweisen konnte. Es geht daraus hervor, dass sie wohl nicht in den Lymphdrüsen selbst entstehen können, sonst müsste man sie doch wohl viel constanter in den Fällen finden, in denen das Lymphdrüsengewebe besonders in Mitleidenschaft gezogen ist. Ein Fall von Lymphosarcom des Mediastinum mit weitverbreiteten Metastasen und Beteiligung des Knochenmarks, bei welchem sich eosinophile Zellen fanden, will ich noch eingehender beschreiben. Aus dem Sectionsprotokoll entnehme ich Folgendes.

32jährige Frau der Medicinischen Poliklinik. Klin. Diag.: Maligner Mediastinal-Tumor mit Metastasen auf den Pulmones, Hepar, Peritonaeum. Perforation durch das Sternum. Infiltration der supraclavicularen und cervicalen Lymphdrüsen. Pleuritis exsudativa dextra. Alte Typhlitis — geringer Ascites.

Vor einem halben Jahr in Behandlung getreten mit absoluter Dämpfung des rechten Oberlappens und oberen Theil des Unterlappens; Bronchialathmen ohne Rhonchi, Exsudat; Verdrängung des Herzens nach links; Compression der Halsgefäße; Glottisödem; hochgradige Kachexie.

Befund: Mittelgrosse weibliche Leiche von dürftigem Ernährungszustande. Die Haut des ganzen Körpers, vorzugsweise der unteren Extremi-

täten, zeigt eine auffallend schmutziggraue Farbe; auf beiden Fussrücken finden sich dazwischen kleine, linsengrosse, weisse Stellen; ausserdem sind am ganzen Körper und wiederum besonders an den unteren Extremitäten kleine stecknadelkopfgrosse Knötchen. — Mikroskopisch ergab sich die Haut-Veränderung als Ichthyosis. — Der Hals ist ziemlich dick, bedingt durch eine ziemlich grosse Struma und stark infiltrirte Cervicaldrüsen mit geringem Oedem. Beim Hautschnitt über den Sternum kommt man etwa in der Höhe des Angulus Ludovici direct unter der Haut in Tumormasse, die von Innen her durch das Sternum durchgewuchert war. Das Herz ist stark nach links verlagert, die Musculatur schlaff und anämisch; an den Klappen nicht besonders. Das Zwerchfell steht beiderseits an der sechsten Rippe. Die linke Lunge ist besonders an der Basis fest verwachsen; hier sitzen ihr eine Anzahl stecknadelkopfgrosse Knötchen auf. Der linke Oberlappen ist etwas derb, ohne dass eine ausgesprochene Infiltration vorhanden wäre. Die Bronchial-Schleimhaut ist ziemlich stark geröthet und mit schleimigen Massen angefüllt. Die rechte Lunge ist vollständig mit der Costalwand verwachsen und fühlt sich derb tumorartig an. Etwas oberhalb der rechten Mamma und nach aussen sind die Tumormassen durch den Brustkorb zwischen den Rippen hindurch gewachsen und stellen einen gut faustgrossen Tumor dar. Die bronchialen Lymphdrüsen sind zu grossen derben Packeten vergrössert. Die rechte Lunge ist vollständig infiltrirt von einer derben markigen Tumormasse. Die beiden Seitenlappen der Schilddrüse sind beträchtlich, einfach colloid vergrössert, ohne Geschwulstmetastase. Die Milz ist beträchtlich vergrössert, an ihrem einen Pol findet sich eine haselnussgrosse Metastase. Die mesenterialen Lymphdrüsen sind nicht geschwellt. Am Darm keine Besonderheiten. Die Leber ist nach unten gedrängt und etwas vergrössert. Die Gallenblase, prall gespannt und mit dunkler Galle gefüllt, enthält eine Anzahl Pigmentsteine. An der Einmündungsstelle des Ductus cysticus sitzt eine etwa haselnussgrosse Metastase. Das Lumen derselben ist aber durchgängig. Am Rande der Leber sitzen einige kirschkerngrosse Geschwulstknötchen, sonst zeigt die Leber nur ziemlich beträchtliche Stauung. An den beiden Nebennieren ist keine Veränderung nachzuweisen. Die Nieren selbst, zeigen ausser geringer Stauung und parenchymatöser Trübung, keine wesentlichen Veränderungen: in der Blase nichts Besonderes. An der linken Tube findet sich am Fimbien-Ende eine kleine, nussgrosse Cyste; das rechte Ovarium ist in einen kleinkindkopf-grossen Tumoren umgewandelt von theils cystischer, theils mehr fester Consistenz; beim Einschneiden stellt sich derselbe als ein Dermoid dar. Die Lymphdrüsen längs der Wirbelsäule und den grossen Gefässen sind zu grossen Packeten angeschwollen. Am Schädel und Gehirn nichts Pathologisches.

Anatomische Diagnose: Lymphosarcomatose, wahrscheinlich von den Bronchialdrüsen ausgebend, mit Metastasen der supraclavicularen und cervicalen Lymphdrüsen der ganzen rechten Lunge und Durchbruch durch

das Sternum und die rechte Thoraxwand. Metastasen in der Milz, Leber, Gallenblase; Infiltration der Lymphdrüsen längs der grossen Gefäße an der Wirbelsäule. Adhäsive Pleuritis und Bronchitis links; geringer Ascites; Stauung in Milz, Leber, Nieren, geringe parenchymatöse Trübung der Nieren; Struma colloidæ beider Lappen; Dermoid des rechten Ovarium; Ichtyosis.

Mikroskopisch stellte sich der Tumor, wie seine Metastasen als ein Lymphosarcom dar; er besteht aus Rundzellen, und zwar ziemlich grossen mit grossem intensiv gefärbtem Kern und schmalem Protoplasma-Saum. Dabei ist die Anordnung der Zellen eine unregelmässig diffuse, ohne besondere Structur. Das Zwischengewebe ist reichlich entwickelt. Neben dieser Zellform, welche die Hauptmasse ausmacht, finden sich auch noch grosse Lymphzellen mit grossem Kern und deutlichem Kernkörperchen; der Kern zeigt eine deutliche Kernstructur; das Protoplasma ist reichlich entwickelt. An den Kernen dieser Zellen sieht man oft Veränderungen, die zum Theil Degenerations-Erscheinungen sind, zum Theil auch Theilungsvorgänge, besonders nach dem Typus der Fragmentirung darstellen. Endlich findet man auch Riesenzellen, die wohl ihrem Aussehen nach aus den oben beschriebenen Zellformen hervorgegangen sein dürften.

Was nun das Vorkommen eosinophiler Zellen anbelangt, so sind dieselben ziemlich gleichmässig durch das ganze Präparat zerstreut, nicht gerade so, dass das Präparat damit überschwemmt wäre, aber immerhin so zahlreich, dass es sofort sehr augenfällig war. Ich will hier gleich erwähnen, dass ich in einigen anderen Fällen von Lymphosarcom eosinophile Zellen vollständig vermisst habe. Sie liegen hier ziemlich regellos zerstreut, da und dort etwas mehr angehäuft, ohne dass sich eine besondere Veranlassung dazu finden liesse, also wohl nur zufällig so. Nur zu bemerken ist noch, dass sie in der Nähe nekrotischer Partien auffallend zurücktreten. Ausser einem Stück des Haupt-Tumors wurde auch aus dem Theil des Tumors, der durch das Sternum hindurch gewachsen war, ein Stück der Untersuchung unterworfen. Es fanden sich hier dieselben Verhältnisse, wie im Haupt-Tumor; auch die Anordnung und Zahl eosinophiler Zellen war die gleiche. Es ist dieses Stück aus dem Grunde untersucht worden, weil es a priori nicht auszuschliessen war, dass da, wo eine Beteiligung des Knochenmarks in unmittelbarer Nähe stattgefunden hatte, sich vielleicht in Bezug auf das Verhalten der eosinophilen Zellen etwas Besonderes ergeben könnte. Es hat sich, wie bereits erwähnt, etwas derartiges nicht feststellen lassen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der rechten Lunge, die, wie schon erwähnt, fast vollständig von Tumormasse durchsetzt war, fand sich auch mikroskopisch kaum noch ein Rest von Lungengewebe. Im Wesentlichen stellt dieselbe Tumormasse dar, die durch oft derbe und breite Bindegewebszüge von einander getrennt sind. Der Tumor entspricht histologisch dem des primären Tumors; nur ist der grosse Reichthum an den oben näher beschriebenen Riesenzellen mit grossen Kernen auffällig. Eosinophile Zellen finden sich in dieser Metastase im Vergleich mit dem primären Tumor

recht wenige. Meist liegen sie dann in den derben Bindegewebszügen zerstreut, während sie im Tumorgewebe selbst noch mehr zurücktreten und sich nur da und dort vereinzelt nachweisen lassen.

Wesentlich anders sind die Verhältnisse in der linken Lunge. Die Lunge ist kaum verändert; am scharfen Rande des Unterlappens finden sich einige stecknadelkopfgrosse harte Knötchen, die direct unter der Pleura sitzen und sich scharf gegen das Lungengewebe hin absetzen. Mikroskopisch stellen sich dieselben als Geschwulst-Metastasen dar, aber von verschiedenen Entwicklungs-Stadien; einige davon unterscheiden sich in nichts von dem primären Tumor, nur dass auch hier die Riesenzellen-Bildung in den Hintergrund tritt; andere Knötchen aber sehen mehr fibromatös aus. Sie bestehen aus einem derben Bindegewebe, und nur das Auftreten der grösseren lymphoïden Zellen an einzelnen Stellen weist auf eine Metastase hin. Es ist ja wohl auch möglich, dass hier ursprünglich kleine Fibrome waren, wie man sie oft als Nebenbefunde bei Sectionen sehen kann, und dass sich dann nachträglich in ihnen eine Metastase localisierte. Interessant ist dabei das Verhalten der eosinophilen Zellen, welche sehr zahlreich vorhanden sind. In den ausgebildeten Metastasen liegen sie regellos zwischen den Geschwulstzellen zerstreut. In den Knötchen aber, die ich als beginnende Metastasen auffassen möchte, wo noch das Bindegewebe stark entwickelt ist, sind sie viel zahlreicher als in den ausgebildeten Metastasen; hier findet man auch viele langgestreckte Spindelformen mit eosinophilen Granula, so dass man den Eindruck erhält, dass sie hier noch gerade auf der Einwanderung begriffen wären. Im Lungengewebe, das nicht wesentlich verändert ist, finden sich keine eosinophilen Zellen, sie sind streng auf die kleinen Metastasen beschränkt.

Die Lymphdrüsen-Metastasen längs der Wirbelsäule neben den grossen Gefässen zeigen im Wesentlichen auch das Bild der Geschwulst-Metastase. Normales Lymphdrüsen-Gewebe ist nicht mehr nachzuweisen, die ganzen stark vergrosserten Lymphdrüsen-Packete sind in Geschwulstmateriale umgewandelt. Eosinophile Zellen finden sich reichlich und oft in bandförmiger Anordnung. Man findet also Stellen, besonders solche, an denen das Zwischengewebe etwas stärker entwickelt ist, an welchen die eosinophilen Zellen dicht gedrängt bei einander liegen, so dass in einem Gesichtsfeld eine grosse Anzahl zu zählen sind, während an anderen Stellen wieder nur einzelne zu finden sind.

In der Leber fand sich eine kleine, etwa erbsengrosse Metastase, die sich scharf nach der Umgebung hin abgrenzte. Auch hier traten die Riesen-Zellen gegenüber den grossen Tumoren zurück. Eosinophile Zellen sind in sehr grosser Anzahl vorhanden, theils regellos zerstreut, theils wieder mehr zu einzelnen Gruppen angeordnet.

In der Milz sind ausgeprägte Metastasen nicht vorhanden. Man findet nur zerstreut liegende, mikroskopisch kleine Heerde, in denen neben den

Lymphocytē auch grōssere Zellen mit grossem Kern und reichlichem Protoplasmā, selbst einzelne Riesenzellen sich finden, so dass es den Anschein hat, als ob hier die ersten Anfānge einer Metastasirung vorlāgen, was ich aus der Aehnlichkeit der grossen Zellen und Riesenzellen mit den in der Geschwulst vorkommenden schliessen möchte; allerdings ist die Beurtheilung einer beginnenden Metastase in der Milz sehr schwierig, da ja auch unter anderen Umständen derartige Zellen vorkommen können. Eosinophile Zellen finden sich nur spärlich da und dort im Gewebe; einmal sah ich auch in der Umgebung eines solchen kleinen Geschwulstherdchens eine grōssere Anhäufung derselben.

Endlich habe ich das Knochenmark vom Sternum untersucht, aber an einer von Geschwulst freien Stelle. Es sollte sich auch nur darum handeln, durch Auszählen einer grōsseren Anzahl Gesichtsfelder das procentuale Verhältniss der eosinophilen Zellen zu den übrigen Leukocyten festzustellen. Die Auszählung aus etwa 100 Gesichtsfeldern ergab einen Durchschnitt von 4 pCt. eosinophiler Zellen. Eine Untersuchung des Blutes intra vitam konnte leider aus äusseren Gründen nicht ausgeführt werden.

Wenn ich nun versuchen will, zusammenfassend auf die Bedeutung des Vorkommens eosinophiler Zellen einzugehen, so dürfte sich etwa Folgendes ergeben.

Betrachten wir zunächst die Carcinome, so lässt sich eine ziemlich scharfe Trennung zwischen Epitheliom und Drüsen-Carcinom machen. Während bei den Drüsen-Carcinomen das Vorhandensein eosinophiler Zellen sehr wechselnd ist, vermisst man dieselben bei Epitheliomen fast nie.

In dem ersten Falle von Mamma-Carcinom, glaube ich, wie schon hervorgehoben, dass hier die eosinophilen Zellen der Ausdruck der Entzündung sind. Man hat es hier mit einem sehr frühen Stadium der Entzündung zu thun, und ich glaube auch aus anderen Beobachtungen entnehmen zu können, dass man vielleicht in den ersten Anfāngen der Entzündung stets eine Anhäufung von eosinophilen Zellen finden wird. Es scheint überhaupt, dass die eosinophilen Zellen immer die ersten auf dem Platze sind, wenn es sich darum handelt, das Gewebe gegen eindringende Schädlichkeiten zu schützen, seien es nun Mikroorganismen, seien es Geschwulstmassen, oder endlich auch chemische Reize; denn je weniger zerfallen ein Carcinom ist, um so eher wird man eosinophile Zellen finden können, und da, wo stärkere Nekrose vorhanden ist, treten sie gerade in der Nähe der nekrotischen Stellen zurück.

Anders, wie bei den Drüsen-Carcinomen, ist ihr Verhalten bei den Epitheliomen; hier habe ich die eosinophilen Zellen nur in einem sehr stark zerfallenen Tumor vermisst, während man sagen kann, dass sie bei Epitheliomen constant vorkommen. Ueberraschend ist dieser Befund nicht; er bestätigt nur auch für die Geschwulstbildung das, was Neusser und Bettmann bei einer grossen Anzahl anderer Haut-Erkrankungen gefunden haben, dass nehmlich in gewissen Stadien derselben sich immer eine Vermehrung der eosinophilen Zellen constatiren lässt.

Was nun die Sarcome betrifft, so zeigten hier die eosinophilen Zellen auch kein constantes Vorkommen, während man sie in einer Reihe der verschiedensten Sarcome stark vermehrt findet, wird man sie in anderen wieder völlig vermissen. So habe ich z. B. auch in einigen Lymphosarcomen mit weit verbreiteter Metastasierung, allerdings ohne nachweisbare Beteiligung des Knochenmarks dieselben, vollständig vermisst, was doch vielleicht auch dafür sprechen dürfte, dass sie nicht im Lymphdrüsengewebe selbst entstehen, was auch Goldmann in seinem Fall besonders hervorhebt.

In Hinsicht ihrer topographischen Anordnung zum Geschwulstgewebe lässt sich insofern eine gewisse Regelmässigkeit erkennen, indem sie vorzugsweise in dem die Geschwulstmassen umgebenden Bindegewebe liegen. Man vermisst sie ja allerdings auch nicht im Geschwulstgewebe selbst, sie treten aber dort immer gegenüber dem Geschwulstgewebe zurück. Besonders gut sind diese Verhältnisse bei den Epitheliomen zu beobachten. Man sieht hier oft leicht, dass sich gegen die in die Tiefe wuchernden Epithelzellen ein Wall von eosinophilen Zellen verschiebt, während ein Durchwandern zwischen den Epithelien hindurch zwar vorkommt, aber doch spärlich ist.

Es ist schon an anderer Stelle darauf hingewiesen worden, dass das Auftreten eosinophiler Zellen in Tumoren vielleicht an gewisse Entwickelungs-Stadien der Geschwulst gebunden sein könnte, und es hat sich diese Annahme bei den weiteren Untersuchungen immer mehr bestätigt, und zwar in einem je früheren Entwickelungs-Stadium die Geschwulst sich befindet, umso mehr eosinophile Zellen werden vorhanden sein, während sie später immer mehr zurücktreten und allmählich

ganz verschwinden. So habe ich dieselben in Epitheliomen, in welchen sie am constantesten vorkommen, völlig dann vermisst, wenn dieselben stark zerfallen waren.

Zur Beurtheilung dieser Frage hat gerade der letzte Fall von Lymphosarcom interessante Aufschlüsse gegeben. Dort konnte man nehmlich beobachten, dass mit dem Fortschreiten und endlichen Zerfall der Geschwulst die Zahl der eosinophilen Zellen allmählich abnimmt. Daher waren dieselben in dem primären mediastinalen Tumor zwar deutlich vorhanden, aber doch in viel geringerer Anzahl, als in den kleinen frischen Metastasen. Besonders die Lunge zeigte diese Verhältnisse deutlich. In der rechten Lunge, die vollständig von zum Theil zerfallener Geschwulstmasse durchsetzt war, waren die eosinophilen Zellen relativ spärlich.

Ganz anders in der linken Lunge, wo sich in einigen kleinen pleuralen Fibromen eben eine Metastase zu localisiren begann, sind sie sehr zahlreich. Und zwar findet man hier sehr viele längliche und spindelförmige Zellen, sodass man entschieden den Eindruck erhält, dass sie hier eben noch in der Einwanderung begriffen sind.

Dies führt nun wieder zu der immer noch sehr umstrittenen Frage ihrer Entstehung.

Der ursprünglichen Ehrlich'schen Anschauung, dass die eosinophilen Zellen ausschliesslich im Knochenmark entstanden, und von hier aus durch einen chemotaktischen Reiz einwanderten, ist zuächst die Annahme entgegengestellt worden, dass dieselben sich auch im Blute selbst bilden könnten. Ich habe aus meinen Untersuchungen keinen bestimmten Anhalt gefunden, der mehr für die eine oder andere Anschauung spräche, da es mir leider aus äusseren Gründen nicht möglich war, in den von mir untersuchten Fällen Blut-Untersuchungen vorzunehmen. Soweit ich aber einen Eindruck gewonnen habe, scheint es mir nicht a priori ausgeschlossen, dass die eosinophilen Zellen sich auch im Blute selbst bilden können. Eine Entstehung in den Lymphdrüsen halte ich nicht für wahrscheinlich, was auch Goldmann besonders hervorgehoben hat. Ich habe oft bei Tumoren mit Vermehrung der eosinophilen Zelle regionäre hyperplastische Lymphdrüsen untersucht, ohne in ihnen eosinophile Zellen zu finden.

Weiterhin haben mehrere Untersucher gemeint, eine locale Entstehung annehmen zu müssen. Da man oft eine sehr starke locale Eosinophilie finden kann, ohne dass im Blute eine wesentliche Vermehrung nachzuweisen wäre. Ich glaube, dass diese Beobachtung nicht zwingend für eine locale Entstehung ist. Denn, wenn durch einen Reiz eine locale Eosinophilie entsteht, ist damit noch nicht gesagt, dass die Eosinophilen nun auch sofort im Blut vermehrt sein müssten. Denn einmal braucht es ja noch gar nicht zu einer vermehrten Neubildung zu kommen, wenn die vorhandenen durch einen localen Reiz an einer Stelle angehäuft werden.

Es kann sogar zunächst im Blute zu einer vorübergehenden Abnahme kommen, der erst später wieder eine Vermehrung folgt, was auch beobachtet ist. Auch glaube ich, man müsste in loco, besonders bei sehr starker Vermehrung, häufiger Kerntheilungen finden, als dies der Fall ist. Wenn man dagegen die Befunde vergleicht, die sich beim beginnenden Auftreten der eosinophilen Zellen ergeben, wie etwa in ganz kleinen Tumor-Metastasen, so deuten die langen Spindelformen, die hier oft bei weitem überwiegen, sehr auf ein Einwandern von Aussen hin. Man erhält oft ganz ähnliche Bilder, wie sie Schnaudiegel bei seinen experimentellen Untersuchungen der Hornhaut abbildet.

Ich habe bei meinen Beobachtungen vielmehr den Eindruck gewonnen, dass bei den Tumoren die eosinophilen Zellen von Aussen her eingewandert sind, während ich für eine locale Entstehung keine Anhaltspunkte gefunden habe.

Die Frage der localen Entstehung hängt zum Theil innig zusammen mit der Frage nach der Bedeutung und Entstehung der Granula selbst. Zunächst hielt man die Granula wegen ihres glänzenden Aussehens für Fett, was sich aber wohl nicht bestätigt hat. Ehrlich fasst sie als Secretions-Produkte der Zelle auf, und er ist eben der Meinung, dass diese Secretion nur im Knochenmark vor sich gehe. Aus ihrer intensiven Färbbarkeit mit Eosin hat man eine Beziehung zu den rothen Blutkörperchen oder dem Hämoglobin ableiten wollen. Ihre gute Färbbarkeit mit Eosin ist doch wohl nur der Ausdruck der Acidophilie, und es scheint mir nicht berechtigt, daraus allein eine engere Beziehung zu den Erythrocyten ableiten zu wollen. Immerhin

sprechen einige andere Beobachtungen noch dafür, dass vielleicht doch eine nähere Beziehung zu den rothen Blutkörperchen besteht. So nimmt Przewoski an, dass sie aus einem Eiweiss- oder albuminoiden Körper bestehen. Man hat also vielleicht doch in ihnen gewisse Vorstufen zum Hämoglobin zu suchen. So könnte man in ihnen Sauerstoff-Träger vermuten, die an Stellen, wo rothe Blutkörperchen nicht ohne Weiteres hingelangen, auswandern, um dadurch einem Gewebe, das durch Bakterien oder Geschwulstmassen von Aussen her angegriffen wird, einen erhöhten Stoffwechsel zu ermöglichen, und dadurch dieses Gewebe widerstandsfähiger machen gegen die von Aussen eindringende Schädlichkeit. Oder könnte man sie auch als antitoxisch wirkende Stoffe auffassen. Man nimmt ja seit der Lehre der Immunität im Blute eine Reihe derartiger Stoffe an, und neuerdings hebt Buchner wieder hervor, dass wir diese sogenannten Alexine in den Leukocyten zu suchen haben, sodass also die Anschauung nicht ganz von der Hand zu weisen wäre, dass die Granula das anatomische Substrat für die auf chemischem Wege dargestellten Schutzstoffe darstellen könnten.

Dass die Granula durch Phagocytose entstanden, indem sie zerfallene rothe Blutkörperchen in sich aufnehmen, halte ich nicht für richtig. Wie aus den Untersuchungen von Arnold hervorgeht, scheinen die Granula in den Zellen eine gewisse reihenförmige Anordnung zu haben, und zwischen ihnen konnte er farblose Zwischenglieder nachweisen. Demnach liegen die Granula in dem netzförmigen Structurbild des Protoplasma; sie sind ein Theil der Structur-Elemente der Zelle selbst, und können somit nicht von Aussen aufgenommen sein. Ferner findet man die eosinophilen Zellen oft in sehr grosser Anzahl an Stellen, wo keinerlei Blutung stattgefunden hat. Auch müsste man sie in Hämmorrhagien und in Organen, wie Leber und Milz, in denen doch immer eine stattliche Anzahl rother Blutkörperchen zu Grunde gehen, häufiger finden, als es der Fall ist. Wenn Klein sie im hämmorrhagischen Pleura-Exsudat gefunden hat, so sind sie wohl nicht in Folge der Blutung aufgetreten. Ich habe einen Fall von Blutung in die Oberarm-Musculatur, welche nicht traumatisch, sondern entzündlich war, genau untersucht und eosinophile Zellen vollständig vermisst. Endlich lassen sich die freien

Granula, welche man bisweilen findet, sehr wohl aus zerfallenen eosinophilen Zellen erklären, wie ich an anderer Stelle näher erläutert habe, und lassen sich sehr gut von Blutplättchen und Zerfalls-Produkten der rothen Blutkörperchen unterscheiden.

L i t e r a t u r.

- Carl Grouven. Inaugural-Dissertation. Bonn 1895. Uebér die eosinophilen Leukocyten in der Schleimhaut des Respirations-Tractus.
- Gustav Stutz. Iuaugural-Dissertation. Bonn 1895. Ueber die eosinophilen Zellen in der Schleimhaut des Darmcanals.
- O. Schnaudiegel. v. Gräfe's Archiv für Ophthalmologie. 1898. Die Immigrationslehre und die Lehre von den Schlummerzellen.
- S. Bettmann. Münchener Medicin. Wochenscift. 1898. No. 39, Ueber das Verhalten der eosinophilen Zellen in Hautblasen.
- Goldmann. Centralblatt für allgem. Pathologie und patholog. Anatomie. 1892. Bd. 3. Beitrag zur Lehre vom malignen Limphom.
- H. G. Müller u. J. Rieder. Deutsches Archiv für klinische Medicin. Bd. 48. Ueber das Vorkommen und die Bedeutung der eosinophilen Zellen im circulirenden Blute des Menschen.
- Reinbach. Langenbeck's Archiv für klinische Medicin. 1893. Bd. 46. Ueber das Verhalten der Leukocyten bei malignen Tumoren.
- Julius Eppstein. Zeitschrift für klinische Medicin. 1896. Bd. 30. Blutbefunde bei metastatischer Carcinose des Knochenmarks.
- Hans Hirschfeld. Dies. Archiv. Bd. 159. Zur Kenntniß der Histogenese der granulirten Knochenmarkzellen.
- P. Canon. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1892. No. 10. Ueber eosinophile Zellen und Mastzellen im Blute von Gesunden und Kranken.
- E. Meuser. Wiener medicin. Presse. 1892. No. 3, 4, 5. Klinisch hämatologische Mittheilungen.
- E. Przewski. Centralblatt für allgemeine Pathologie. 1896. Bd. 7. No. 5. Ueber locale Eosinophilie nebst Bemerkungen über die Bedeutung der eosinophilen Zellen überhaupt.
- A. Pappenheim. Dies. Archiv. Bd. 157. Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des rothen Knochenmarks einzelner Säugethiere.
- Vorbach. Inaugural-Dissertation. Würzburg. 1895. Eosinophile Zellen bei Gonorrhoe.
- K. Vossinkel. Inaugural-Dissertation. Leipzig. 1898. Ueber das Vorkommen von eosinophilen Zellen und Myelocyten im menschlichen Blut bei Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane.
- Archiv f. pathol. Anat. Bd. 161. Hft. 1.

- St. Klein. Centralblatt für innere Medicin. 1899. No. 4. Die Herkunft und Bedeutung der Eosinophilie der Gewebe und des Blutes.
- E. Tettenhammer. Anatomischer Anzeiger. 1893. Ueber die Entstehung der acidophilen Leukocyten-Granula aus degenerirender Kernsubstanz.
- J. Arnold. Dies. Archiv. 1899. Bd. 157. Ueber Granulafärbung lebender und überlebender Leukocyten.
- J. Arnold. Anatomischer Anzeiger 1899. No. 21. Weitere Beobachtungen über vitale Granulafärbung.
- J. Arnold. Dies. Archiv. 1900. Bd. 159. Ueber Granulafärbung lebender und überlebender Gewebe.
- Ehrlich u. Lazarus. Specielle Pathologie und Therapie. Herausgegeb. von Nothnagel. Die Anämie.
-

II.

Kritische Betrachtung zum zweiten Bericht über die Thätigkeit der Malaria-Expedition von Herrn Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch durch

Dr. J. H. F. Kohlbrugge,
Privatdocenten für Klimatologie und Tropen-Krankheiten
in Utrecht (Holland).

In der Deut. med. Wochenschrift Nr. 5, Februar 1900 erschien der zweite Rapport der bekannten Malaria-Expedition. Da dieser ausschliesslich den auf Java durchgeföhrten Untersuchungen und Beobachtungen gewidmet ist, und ich mich Jahrelang auf dieser Insel mit dem Studium der Malaria in klimatologischer und epidemiologischer Richtung beschäftigte, so glaube ich diesen Rapport nicht ohne ernsten Widerspruch lassen zu dürfen.

Wir haben uns daran gewöhnt, in vielen Dingen die Koch'sche Autorität unbedingt anzuerkennen, und darum ist ein Fehltritt Koch's von grosser Bedeutung, da er die meisten Aerzte durch seine Autorität auch auf einen verkehrten Weg mit