

VII.

Zur parasitären Ätiologie des Karzinoms.

(Aus der pathologisch-anatomischen Anstalt des Krankenhauses
im Friedrichshain.)

Von

Dr. Tadao Honda,
Generalarzt aus Tokio.

(Hierzu Tafel III.)

Die Frage nach der Ätiologie des Krebses ist von der ältesten Epoche der medizinischen Wissenschaft an Gegenstand des größten Interesses und der wissenschaftlichen Forschung gewesen. Daher ist es nicht erstaunlich, daß die Karzinomliteratur von Jahr zu Jahr an Umfang zunimmt, und daß wir heute, wie Behla¹ zusammengestellt hat, mehrere Tausend Krebschriften besitzen, weshalb es kaum noch möglich ist, die ganze Literatur über das Karzinom erschöpfend zu berücksichtigen. Fast alle wissenschaftlichen Methoden wurden bisher zur Erforschung der Karzinomätiologie herangezogen, leider muß man hinzufügen, keine mit Erfolg. Gegenwärtig gehen die Meinungen der Kliniker und der pathologischen Anatomen über die Karzinomätiologie weit auseinander.

Die ätiologischen Theorien, die von Thiersch, Cohnheim, Ribbert u. a. aufgestellt wurden, sind nicht im stande, die Entstehung des Karzinoms vollständig aufzuklären, sie lassen für andere neue Theorien stets noch Spielraum. Daher ist etwa vor zwei Jahrzehnten der sogen. zellulären Theorie gegenüber eine neue Theorie aufgestellt worden, die das Geheimnis der Entstehung des Karzinoms erklären soll. Diese neue Theorie, mit welcher sich zahlreiche Kliniker, wie von Leyden, Czerny, Hegar u. a. beschäftigen, wird die parasitäre Theorie oder Infektionstheorie genannt, und ihre Anhänger glauben mittels derselben am ehesten klinische Tatsachen erklären zu können. Dagegen halten die meisten pathologischen Anatomen, wie Marchand, Ziegler, Ribbert, von Hanseemann, Lubarsch u. a., auf Grund der pathologisch-

anatomischen Forschung daran fest, daß die anatomischen Vorgänge beim Karzinom sich nur sehr schwer mit der Infektionstheorie vereinigen lassen.

Mit Recht nehmen wir jetzt davon Abstand, Spaltpilze als Erreger des Krebses zu betrachten, da bazilläre Befunde von Scheuerlen u. a., die Spaltpilze stets beim Karzinom gefunden und durch Tierexperimente positive Resultate erzielt zu haben glaubten, vollauf widerlegt wurden. Indessen hat Doyen² in der jüngsten Zeit wieder versucht, die Theorie von der bazillären Entstehung der Krebserkrankung durch neue Versuche zu stützen. Er hat im Februar 1902 in der Académie de médecine und im April desselben Jahres auf dem Kongreß der deutschen Gesellschaft für Chirurgie einen Vortrag über den von ihm entdeckten „Mikrokokkus neoformans“ gehalten. Doyen glaubt, daß sich in verschiedenen Karzinomen und insbesondere in den karzinomatösen Lymphdrüsen ein runder Mikroorganismus fände, der in Ketten von 6—8 Gliedern angeordnet und schwer zu kultivieren sei. Er meint ferner, diese Mikroorganismen außer bei Krebs in den proliferierenden Kystomen der Mamma und des Ovariums, in rapid verlaufenden Strumen der Schilddrüse, in Spindelzellensarkomen der Halsdrüsen u. s. w. gefunden zu haben. Wie er angibt, hat er seine Mikroorganismen auf einem besonderen Nährboden gezüchtet und durch Impfversuch derselben bei Tieren gewisse positive Resultate erzielt. Jedoch scheinen seine bakteriellen Befunde beim Karzinom kaum in der wissenschaftlichen Welt Beifall gefunden zu haben, so daß die bakteriologische Aera der Krebsforschung gegenwärtig ziemlich vorüber zu sein scheint.

Etwa seit dem Jahre 1890 schwoll die Literatur über Krebsparasiten immer mehr an, und wir sind jetzt kaum imstande, diese gewaltige Literatur hier einer sichtenden Kritik zu unterziehen. Die meisten vermeintlichen Krebsparasiten sind schon auf den ersten Blick sicher als degenerierte Produkte der Karzinomzellen, als eingeschlossene, veränderte Zellen oder Kerne, eingeschlossene, veränderte Blutkörperchen und dergleichen zu deuten. Doch sind einige Zelleinschlüsse, besonders die in der letzten Zeit als solche gedeuteten Gebilde wohl

charakterisiert, ihre Natur jedoch nicht leicht aufzuklären. Sie haben, wie Nöbke³ mit Recht betont, eine gewissen Protozoenformen ganz analoge Beschaffenheit, so daß man ohne weiteres durch die mikroskopische Betrachtung allein die Natur der eingeschlossenen Gebilde kaum beurteilen kann. Solche Zelleinschlüsse sind in verschiedenen Berichten beschrieben und abgebildet. Ich selber habe sie in den letzten Jahren beim Besuche von Kongressen und Instituten öfters gesehen. Zu solchen Gebilden gehören in erster Linie die von Plimmer⁴ und Gaylord⁵, sowie die von v. Leyden⁶ und Feinberg⁷ beschriebenen Zelleinschlüsse. Andere früher beschriebene Krebsparasiten, wie die von Leopold⁸, Sanfelice⁹, Sjöbring¹⁰, Schüller¹¹ u. a., sind bereits öfters einer Kritik unterzogen. Daher sind gegenwärtig beachtenswerter die Arbeiten über Krebsparasiten von Plimmer (Gaylord), v. Leyden und Feinberg, auf die ich hier kurz eingehen möchte.

Plimmer⁴ will in den Karzinomzellen verschiedene Formen von Parasiten gefunden haben. Die am häufigsten angetroffene wohlcharakterisierte Form besitzt seiner Beschreibung nach meistens eine runde Gestalt von der Größe 0.004—0,04 mm im Durchmesser. Der zentrale Teil (Kern) hat in der Regel auch eine runde Form, kann jedoch auch eine unregelmäßige Gestalt haben und unterscheidet sich in seinen mikrochemischen Reaktionen vom Zellkern. Um den Kern findet sich eine Schicht von Protoplasma, die gewöhnlich homogen ist, sich viel weniger tief färbt als der zentrale Teil und nach außen von einer Kapsel umgeben ist. Der zentrale Teil enthält nach Plimmer manchmal noch einen andern kleinen Körper. Andere Formen der Plimmerschen Gebilde weichen von der eben beschriebenen hauptsächlich dadurch ab, daß sie entweder viel kleiner oder mehr oder weniger größer sind und in der Kapsel entweder einen oder einige große und kleine oder mehrere feine Punkte besitzen.

Plimmer will solche Gebilde bei fast allen Karzinomfällen mit wenigen Ausnahmen gefunden haben, und zwar nur in aktiven Zellen. Sie finden sich nach ihm bloß an den wachsenden Rändern des Karzinoms. Er glaubt ferner an seinen Gebilden auch Teilungsvorgänge beobachtet zu haben. In Bezug auf die Benennung und Einreihung der beschriebenen Zelleinschlüsse ist Plimmer sehr vorsichtig und glaubt, daß sie wahrscheinlich keine Protozoen sind, sondern zu den Saccharomyceten gehören. Obwohl ihm die Reinkultur seiner Gebilde in einem Fall von Mammarkarzinom angeblich gelang, mißglückten ihm Impfversuche von menschlichem Karzinom auf Tiere.

Zur Kontrolle hat Plimmer neben dem Karzinom eine große Anzahl anderer Geschwülste und entzündlicher Prozesse mit denselben Methoden untersucht, um zu sehen, ob sich auch hierbei ähnliche Gebilde finden. So hat er syphilitische, tuberkulöse und aktinomykotische Tumoren, gutartige Neubildungen verschiedener Art, Drüsen, künstlich gereiztes Epithel sowie auch normale Gewebe einer Untersuchung unterzogen, will jedoch dabei niemals ähnliche Zelleinschlüsse beobachtet haben. Plimmer glaubt ferner durch seine Beobachtung den Einwand, daß seine Körperchen durch irgend einen Degenerationsprozeß entstandene Produkte sein könnten, durch den Nachweis widerlegt zu haben, daß dieselben nur in den aktiv wachsenden, nicht in den in Degeneration befindlichen Teilen des Karzinoms anzutreffen sind und daß sie keine den Degenerationen zukommende Reaktionen zeigen, sowie ferner dadurch, daß sie außer bei Karzinom und Sarkom, welches letztere nach ihm nichts weiter als Bindegewebskarzinom sein soll, in keinem andern Gewebe zu sehen sind.

Da seine Technik allgemein bekannt sein dürfte, so verzichte ich hier, darauf einzugehen.

von Leyden⁶ hat am 15. Oktober 1900 in einer Sitzung der Charité-ärzte zum ersten Mal über die von ihm gefundenen Parasiten des Krebses berichtet und dabei dieselben demonstriert. Danach hat er am 21. März 1902 in einer Sitzung des von ihm geleiteten Komitees für Krebsforschung und ferner auf dem 20. Kongreß für innere Medizin zu Wiesbaden 1902 wiederum dasselbe Thema behandelt und ebenfalls jene Parasiten zur Demonstration gebracht. Die von Leydenschen Krebsparasiten liegen in der Regel neben dem Zellkern in Gruppen zusammen und sind durch die von ihm zutreffend als „Vogelauge“ bezeichnete Form charakterisiert. Die Specimina, die er in der genannten Sitzung des Komitees für Krebsforschung demonstrierte, waren, wenn ich nicht irre, mit Safranin-Gentianaviolett-Orange G behandelt, daher schienen mir die fraglichen Zelleinschlüsse ein von einem hellen, fast ungefärbten, strukturlosen Hof umgebenes rotes Korn in der Mitte zu besitzen, während der Zellkern ganz andere Größe, Form, Struktur und Färbung zeigte. Den Einwurf, daß es sich um zelluläre Degenerationsprodukte handele, hat von Leyden damit zurückgewiesen, daß diese Körperchen aus gruppenweise zusammenliegenden Gebilden gleicher Größe bestehen und genau alle Eigenschaften und Kriterien der Plasmodiophoren besitzen. Er hält diese Gebilde für intracelluläre Amöben und glaubt, daß die schrankenlose Wucherung der Karzinomzellen nur durch einen von einem Organismus ausgeübten dauernden Reiz erklärt werden könne. Die bekannten Übertragungsversuche von Hanau bei Ratten, woraus Hanau selbst nicht den Schluß gezogen hat, daß die Krebszellen ansteckend seien, will von Leyden in anderer Weise erklären, er will nicht von einfacher Transplantation der Zellen sprechen, sondern die Sache folgendermaßen deuten: „Träger der Krebsparasiten ist die Karzinomzelle, und diese kann nur fortwuchern in

einem Organismus eiusdem generis. Daß eine Übertragung von parasitären Krankheitserregern nur auf ein Individuum derselben Art gelingt, ist keine alleinstehende Tatsache. Analoge Tatsachen liegen für viele Bakterienkrankheiten des Menschen vor. Viele derselben sind nicht übertragbar vom Menschen auf Tiere, z. B. die Lepra, die akuten Exantheme. . . . Wenn ich aber auf der anderen Seite in Betracht ziehe, daß ein kleines Stückchen von einem Karzinom, vielleicht nur eine einzige Zelle, sich von einer Ratte auf andere Ratten übertragen läßt und dann relativ große Tumoren charakteristischer Form hervorbringt, so finde ich die Voraussetzung nicht berechtigt, daß es sich um eine gewöhnliche Zelle handelt, welche übertragen wird, um nun in dem zweiten Tiere eine bösartige Entwicklung zu erzeugen. Ich kann diesen Vorgang nur verstehen, wenn ich annehme, daß diese Zelle gleichzeitig der Träger eines Parasiten war.“

Aus der kurzen Auseinandersetzung geht hervor, daß von Leyden ein prinzipieller Anhänger der parasitären Theorie des Karzinoms ist. In der von Leydenschen Klinik wurden nicht bloß mikroskopische, sondern zum Teil auch experimentelle und sogar weiter therapeutische Untersuchungen angestellt¹². Als von Leyden am 21. März 1902 im Comité für Krebsforschung über die Parasiten des Krebses sprach und Specimina und Abbildungen vorlegte, haben sich unter anderen Lubarsch¹³ und von Hansemann¹⁴ lebhaft an der Diskussion über die interessanten Ausführungen von Leydens beteiligt.

Die Arbeit Feinbergs über Krebsparasiten erschien im Jahre 1902 in der Deutschen medizinischen Wochenschrift⁷. Feinberg hat sich mit dieser Sache zuerst im Leydenschen Laboratorium und später im botanischen Institut in Berlin beschäftigt. Er glaubt durch eine besondere Technik der Fixation, Härtung, Einbettung und Färbung den wirklichen Krebsparasiten gefunden zu haben. Die Vorschriften seiner Technik sind kurz folgende:

1. Fixation nach Flemming, danach Auswaschen in fließendem Wasser.
2. Härtung in Alkohol allmählich steigender Konzentration, dann in Alkohol-Chloroform, Chloroform.
3. Einbettung. Allmählicher Zusatz von Paraffinspähen von 42° Schmelzpunkt in Chloroform auf dem Paraffinschrank, dann Öffnen des Gefäßes zur Verdunstung des Chloroforms. Nach Verdunstung des Chloroforms (etwa 12 Std.) Umbetten der Krebsstückchen in flüssiges Paraffin von 42° Schmelzpunkt (6—12 Std.), dann Umbetten in flüssiges Paraffin von 52° bis 54° Schmelzpunkt (12—24 Std.).
4. Aufkleben der Schnitte nach der Mayerschen Glycerineiweißmethode auf dem Objektträger, Schnitte nicht zu dünn (5—8 μ).
5. Färbung nach der Modifikation der Flemmingschen Angabe zur Färbung der Kernteilungsfiguren (Safranin-Gentianaviolett-Orange G).

Die so gefärbten Specimina zeigen nach Feinberg

1. das Plasma der Zellen des Krebsgewebes grau (Orange G) gefärbt,
2. den Kern der Tumorzellen in den Kernkörperchen rot (Safranin) und im Kerngerüst rotviolett bis violett (Gentianaviolett) gefärbt.
3. alle mitotische Kernteilungsfiguren u. s. w. enthaltenden Einschlüsse intensiv rot (Safranin) gefärbt.

Dagegen färben sich die Feinbergschen Organismen nach ihm vollständig different von Körperzellen und Kernen oder Kernfiguren enthaltenen Zelleinschlüssen der Krebsgeschwulst, worüber Feinberg¹⁵ an verschiedenen Stellen berichtet hat. Durch diese Färbung sollen seine Organismen nämlich zeigen

1. die doppelt konturierte Membran intensiv grau (Orange G) gefärbt:
2. das Kernkörperchen rot (hellrot-rotviolett, je nach der Intensität Färbung), während die das Kernkörperchen umgebende Zone keine Farbe annimmt;
3. das Plasma sehr hell mit Orange G gefärbt (bedeutend heller als das Plasma der Tumorzellen).

Seiner Beschreibung nach muß das Untersuchungsmaterial absolut frisch sein. Er schreibt hierüber: „Diese Organismen sind uns schwer anzutreffen in ganz frischen Krebsgeschwülsten. Hat der Tumor schon ein halbes Jahr oder noch länger bestanden, so sind sie schwer zu finden. Je früher das Karzinom zur Operation kommt, desto zahlreicher findet man sie.“ Am meisten empfiehlt er den Mammakrebs zur Untersuchung, da seiner Meinung nach Uterus-, Blasen-, Rektumkrebs oft mit desinfizierenden Flüssigkeiten gespült werden müssen, was die histologische Untersuchung erschwert.

Ferner behauptet Feinberg, daß er durch Anwendung der Romanowski-Zimmermannschen Färbemethode allein seine Organismen von den Wirtszellen unterschieden habe. Er hat die Romanowskische Färbemethode zum ersten Mal bei den Rhizopoden angewandt und im Januar 1899 im Verein für Innere Medizin bei Demonstration der Präparate mitgeteilt, daß gewisse Rhizopoden in ihrem Kern einen von dem Kern der Körperzellen völlig verschiedenen Bau zeigten. Dieselbe Färbemethode hat er für die Darstellung seiner Krebsparasiten angewandt. Die Resultate dieser Färbemethode nach Feinberg sind folgende:

1. bei den einzelligen tierischen Organismen: a) Protoplasma blau gefärbt, b) Kerngerüst rotviolett bis rot gefärbt, c) Nucleus intensiv blau gefärbt;
2. bei den einzelligen tierischen Organismen: a) Protoplasma blau gefärbt, b) die das Zentralkörperchen umgebende Zone gänzlich ungefärbt, weiß. c) Zentralkörperchen rot gefärbt.

Durch diese Ergebnisse der Methylenblau-Eosinfärbung bei den Krebsgeschwülsten glaubt Feinberg, einen sicheren Beweis dafür geliefert zu

haben, daß, abgesehen von den als Kerne der Krebszellen sicher anzusehenden Einschlüssen (abgesehen von mannigfachen Degenerationsprodukten) innerhalb des Krebsgewebes Gebilde vorkommen, die selbständige einzellige Organismen sind. Was die spezielle Einreihung dieser in den Krebsgeschwülsten vorkommenden einzelligen Organismen anbetrifft, so will er sie der Gruppe der Sporozoen zuweisen.

Meine Hauptaufgabe war es nun, durch eine Nachprüfung der eben erwähnten Arbeiten festzustellen, erstens, ob die von Plimmer (Gaylord), von Leyden und Feinberg als Krebsparasiten gedeuteten Gebilde miteinander identisch sind oder nicht, wie die betreffenden Autoren glauben; zweitens, ob sich solche Körperchen wirklich in allen Karzinomfällen konstant nachweisen lassen; drittens, ob dieselben bei keinen anderen Neubildungen und Prozessen entstehen und niemals in normalen Geweben vorkommen; viertens, ob die Anwesenheit der angeblichen Krebsparasiten der Proliferation der Karzinomzellen entspricht; und schließlich fünftens, näher zu untersuchen, worum es sich eigentlich bei solchen Gebilden handelt.

Zunächst möchte ich zu diesem Zwecke in der folgenden Tabelle eine Übersicht der von mir untersuchten Karzinome geben, in der das Vorkommen der typischen vogelaugeähnlichen Gebilde (Plimmerschen Körperchen) verzeichnet ist.

Von 84 genau untersuchten Fällen nichtkarzinomatöser Neoplasmen, entzündlicher Prozesse und einiger normaler Gewebe fand ich in 1 Fall von Sarkom, in 2 Fällen von Hypernephrom, in 4 Fällen von Bronchopneumonie bei Kindern und in je 1 Fall von gummöser Pneumonie und akuter gelber Leberatrophie vereinzelt jene vogelaugenähnlichen Gebilde. In allen anderen Fällen wurden sie vermißt, und zwar wurden untersucht: 9 Fälle von Sarkom und dessen Metastasen, je 1 Fall von Melanosarkom und von Sarcoma endotheliale cerebelli. 2 Fälle von Lymphosarkom, je 1 Fall von epithelialer Neubildung mit Kolloidentartung, von Hypernephrom, von epithelialer Neubildung mit Kolloidentartung, von Hypernephrom, von Hypophysistumor, von Molluscum contagiosum, von Rhinophym, von Hämangiom, von Glioma cerebri, von Magenpolyp, von Ovarialdermoid, von thrombotischer Metastase eines Chorioepithelioms, von Lungenadenom beim Meerschwein-

chen, von fibrinöser Pneumonie, von Bronchopneumonie bei Erwachsenen und bei Kindern, von gummöser Pneumonie, von Aktinomykose der Lunge, 2 Fälle von Lungentuberkulose, 1 Fall von Miliartuberkulose der Leber, 2 Fälle von Amyloidinfiltration der Leber, je 1 Fall von biliärer Leberzirrhose, von

Zusammenstellung des Untersuchungsmaterials:

Sitz des primären Karzinoms	Zahl der untersuchten Fälle	Vorkommen der vogelaugeähnlichen Gebilde
Haut (Gesicht, Hals, Penis)	4	fehlen
Zunge	1	"
Oesophagus (auch Metastasen davon)	4	"
Magen (auch Metastasen davon)	12	in 2 Fällen zahlreich, in 6 Fällen vereinzelt, in den übrigen Fällen fehlend
Leber	1	fehlen
Gallenblase (auch Metastasen davon)	3	in 2 Fällen vereinzelt, in 1 Fall fehlend
Darm	3	in allen Fällen vereinzelt
Rectum	2	in einem Fall zahlreich, im anderen Fall vermißt
Uterus und Portio vaginalis uteri	5	fehlen
Vagina	1	"
Ovarium	2	in beiden Fällen vereinzelt
Brustdrüse (auch Metastasen davon)	32	in 7 Fällen zahlreich, in 17 Fällen vereinzelt, in den anderen 8 Fällen vermißt
Pankreas	1	zahlreich
Bronchus	1	fehlen
Prostata	1	"
Blase	1	"
	74	

Amyloidinfiltration der Milz, von Pachydermia laryngis, von Pericarditis tuberculosa und von Anthrakose der Bronchialdrüsen, 2 Fälle von Granulationsgewebe der Haut, je 1 Fall von Condyloma acuminatum, von kollateraler Hyperplasie der Zunge und von Struma thyreoidea, 3 Brustdrüsen von an Wochenbettfieber gestorbenen Frauen, 5 Fälle von Cystitis, je 1 Fall von Nephritis, von Gummi der Niere und des Wirbel-

körpers, 2 Fälle von künstlich hervorgerufener Cystitis beim Kaninchen, 11 Fälle von künstlich gereiztem Kornealepithel beim Kaninchen.

Von normalen Geweben wurden untersucht: 2 Thymusdrüsen, eine Harnblasenschleimhaut, eine Parotis, eine Prostata, eine Darmschleimhaut, sowie eine Kaninchenmagenschleimhaut.

Also in allen diesen Fällen konnte ich trotz genauer Untersuchung die fraglichen Gebilde nicht finden, doch habe ich öfters in der normalen Blasenschleimhaut, sowie bei Cystitis und Harnblasenkarzinom, ferner in Brustdrüsenepithelien von an Wochenbettfieber gestorbenen Frauen Gebilde gesehen, welche den sogen. typischen Plimmerschen äußerst ähnlich sahen, deren Identität mit jenen ich jedoch auf Grund meiner bisherigen Untersuchungen nicht mit Sicherheit nachweisen kann.

Für die Untersuchung benutzte ich sowohl frisches Operations- als auch Leichenmaterial, das letztere allerdings nur, wenn es gut erhalten war. Das Material wurde so bald wie möglich fixiert, meistens nach denselben Methoden wie Feinberg, aber auch in Alkohol abs., in 10prozentiger wässriger Formalinlösung, ein kleiner Teil desselben in konzentrierter Sublimatlösung. Dann wurde das Material, natürlich mit Ausnahme des in Alkohol abs. gehärteten, in Alkohol in steigender Konzentration, weiter in Alkohol-Chloroform, Chloroform oder in Xylol gehärtet, darauf nach der Methode Feinbergs oder wie üblich in Paraffin eingebettet.

Was die Anzahl der Schnitte anbelangt, worauf von mancher Seite besonderes Gewicht gelegt wird, so habe ich je nach der Größe der Schnittfläche 20—30—50 Schnitte angefertigt. vorausgesetzt, daß das Stück überhaupt von den geeigneten, d. h. aktiv herauswachsenden Randpartien ausgeschnitten war. Nur bei wenigen Karzinomen der Haut und der Schleimhäute mit Plattenepithelien, wobei ich lange die fraglichen Körperchen vergeblich gesucht hatte, habe ich über 100 Schnitte angefertigt. Über die Anzahl der zur Untersuchung nötigen Schnitte kann man verschiedener Ansicht sein, doch halte ich es nicht für notwendig, von jedem Tumor etwa 1000 Schnitte

zu untersuchen, wie Feinberg will. Sollen nämlich die fraglichen Körperchen überhaupt einen ätiologischen Wert haben, so müssen die betreffenden Gebilde mindestens in einem der Schnitte der erwähnten Zahl beobachtet werden. Ich lege mehr Gewicht auf die genaue Durchmusterung der einzelnen Schnitte, als auf die Anzahl, wenn das Stück überhaupt zu einer derartigen Untersuchung brauchbar ist, was man wohl mikroskopisch feststellen kann. Bei dieser Gelegenheit möchte ich darauf aufmerksam machen, wie vorsichtig man bei der mikroskopischen Untersuchung solcher Gebilde vorgehen muß. Einmal begegnete es mir, daß ich in einem etwa 1 qm großen Schnitte, der im ganzen etwa 10 typische kleine Zeileinschlüsse besaß und in dem bereits einmal ihre Anwesenheit festgestellt war, bei der wiederholten stundenlangen Untersuchung sie nicht wiederzufinden vermochte, weil ich vorher kein Merkmal angebracht hatte. Die Dicke der Schnitte betrug 3—5 μ , selten 15 μ .

Fast sämtliche Präparate habe ich genau nach der Färbemethode von Plimmer und Feinberg behandelt, außerdem bei einem kleinen Teil derselben noch die Färbung von Romanowski und van Gieson ausgeführt. Wenn überhaupt die fraglichen Gebilde zahlreich in Schnitten vorhanden sind, so kann man sie durch fast alle Färbemethoden sichtbar machen. Nur sind sie nicht bei allen Methoden so leicht zu finden wie bei der Plimmerschen, besonders wenn sie sehr klein sind.

Bei allen Färbemethoden färben sich die Zentralkörperchen in der Regel wie das Zellprotoplasma, wenn auch etwaige Schattierungen zwischen der Färbung der zentralen Körperchen und der des Zellprotoplasmas vorkommen können. Daher färben sich die Zentralkörperchen bei der Färbung Plimmers und Feinbergs beinahe gleich, wenn der Schnitt nach der Methode Plimmers durch ein Gemisch konzentrierter wässriger Lösung von Säurefuchsin und Orange G gefärbt wird. Auch bei der Färbung nach van Gieson werden sie gelb gefärbt wie das Protoplasma der Wirtzelle. Klimenko¹⁶, der sich bei der Nachprüfung der Feinbergschen Arbeit der van Giesonschen Färbung hauptsächlich bedient zu haben scheint, schreibt

in seiner Arbeit, daß sich das Zentralkörperchen größtenteils rot, wie das Bindegewebe, zuweilen wie das Chromatin der Zellkerne färbt. Dieser Färbungsunterschied der Zentralkörperchen zwischen Klimenko und mir könnte auf verschiedenen Mischungsverhältnissen der Lösungen beruhen. Aber wenn Klimenko sagt, daß die Zentralkörperchen sich zuweilen wie das Chromatin der Zellkerne färben, so kann ich ihm nicht beistimmen, sondern ich möchte derartige Körperchen vielmehr als eingeschlossene degenerierte Zellkerne auffassen, vorausgesetzt, daß der Schnitt überhaupt tadellos gefärbt war. Ebenfalls erwähnte auch Nöbke³, daß die zentralen Körperchen der Plimmerschen Gebilde hier und da ein abweichendes Färbungsverhalten zeigen, indem sie sich gelegentlich wenigstens teilweise mit basischen Farbstoffen intensiv färben (Taf. III, Fig. 11b). Aber soweit ich diese nach der Abbildung beurteilen kann, handelt es sich wahrscheinlich um kein richtiges Plimmersches Gebilde, sondern es scheint mir der betreffende Körper eine aufgeblähte, in Chromatolyse begriffene Zelle zu sein; ferner scheint mir der dazu gehörige Zellkern zu fehlen. Natürlich kann man ohne eine Durchsicht des betreffenden Präparates nichts Sicheres behaupten. Ja ich sah auch solche Gebilde hier und da neben den typischen Plimmerschen Körperchen, konnte jedoch nie bestimmt sagen, ob es sich nicht etwa um eingeschlossene degenerierte Zellkerne handelte.

Bei den typischen Gebilden sitzen die Zentralkörperchen in der Regel genau in der Mitte, und werden selten vermißt. Dagegen sitzen sie bei den größeren Gebilden im allgemeinen nach der Peripherie zu und fehlen besonders in dünnen Schichten nicht selten. Die Gebilde besitzen im Innern nicht nur ein, sondern auch manchmal 2, 3 oder mehrere fast gleich- oder ungleichgroße Körner. Manchmal besitzen sie im Innern außerdem noch eine feinflockige oder feinfädige Masse. Die zentralen Körperchen zeigen zuweilen eine Doppelfärbung, indem sich das Zentrum derselben viel stärker färbt als die periphere Zone. Die vergrößerten Kernkörperchen der Karzinomzellen, deren Zellkerne in Degeneration begriffen sind, können öfters auf den ersten Blick fälschlich für die Plimmerschen Kör-

perchen gehalten werden, doch lassen sie sich in der Regel sofort durch die Färbung der peripherischen Kontur oder der übrig gebliebenen Chromatinfasern als solche erkennen. Die Annahme, daß diese Zelleinschlüsse Degenerationsformen der aus dem Kern ins Protoplasma ausgestoßenen Kernkörperchen seien, eine Möglichkeit, welche Nöbbe³ (S. 387) zu Beginn seiner Arbeit für nicht völlig ausgeschlossen hielt, ist kaum wahrscheinlich.

Was die peripherische Kontur der fraglichen Gebilde anbetrifft, so scheint mir, daß sie wahrscheinlich keine kapselartige Bildung ist. Während meiner Untersuchungen habe ich die Kriterien der Kapsel, die Plimmer hervorgehoben hat, daß sie nämlich manchmal vom Protoplasma der Wirtszelle abgerückt oder in Falten gelegt oder ganz frei (eine Kapsel mit zentralem Körperchen) in einer Alveole gefunden wird, nicht beobachtet. Die Kapsel färbt sich stets tiefer als das umgebende Zellprotoplasma. Dieser Farbenunterschied könnte auf der Verdichtung des Protoplasmas beruhen, wie die meisten Autoren annehmen. Benda¹⁷ behauptet, daß die kapselartige Bildung ein Teil des Protoplasmas ist, daß sie bei gut gefärbtem Protoplasma als eine verdichtete Protoplasmazone erkannt wird, und daß sie ganz sicher kein Teil des Einschlußkörpers ist.

Gaylord⁵ hat die Arbeit Plimmers eingehend nachgeprüft und will die Befunde von Plimmer völlig bestätigt haben. Er untersuchte neben einer großen Anzahl Karzinome auch Sarkome, sowie gutartige Neoplasmen nach der Plimmerschen Technik. Dabei hat er in fast allen Fällen von Karzinomen insbesondere von Drüsenkarzinomen, die typischen Plimmerschen Körperchen gefunden. In anderen Fällen von Karzinomen, namentlich bei Plattenepithelkarzinomen der Haut und Schleimhäute, ferner bei Sarkomen, gutartigen Neoplasmen und einigen entzündlichen Prozessen hat er nur eine modifizierte Form derselben und die Russelschen Körperchen, welche letzteren er auch mit den typischen Gebilden für identisch hält, nachweisen können. Die letztere Annahme von Gaylord, daß die Russelschen Körperchen mit den Plimmerschen identisch seien, kann als wiederlegt gelten. Denn es ist eine heute wohl unbestrittene

Tatsache, daß sich die Russelschen Fuchsinkörperchen bei den allerverschiedensten pathologischen Prozessen, sogar manchmal in normalen Geweben finden, wenn auch die Ansichten über ihre Herkunft sehr verschieden sind. Ich habe bei Gelegenheit der Nachprüfung der Plimmer-Gaylordschen und Feinbergschen Krebsparasiten, die meine spezielle Aufgabe war, allerdings die Russelschen Körperchen am zahlreichsten bei Peniskarzinom beobachtet, habe aber auch in anderen Neoplasmen und allen möglichen entzündlichen Prozessen dieselben Körperchen gefunden. Wenn man dabei die Lokalisation der Befunde der Russelschen Körperchen einigermaßen in Betracht zieht, so kann man mit großer Wahrscheinlichkeit feststellen, daß dieselben gar keine ursächliche Bedeutung haben, denn die Russelschen Körperchen kommen, wie ich bei meinen Untersuchungen beobachten konnte, in der Regel im Stroma, äußerst selten im Parenchym vor, sodaß ich ihren Ursprung in einem Stromaelemente suchen müßte. Da es ferner Gaylord nicht gelang, die Plimmerschen Körperchen zu kultivieren, so hat er Impfversuche mit karzinomatösem Material an Tieren angestellt und will dabei in den verschiedenen Organen reichliche Parasiten gefunden haben. Sogar bei Meerschweinchen war es seiner Angabe nach zu einer Adenokarzinombildung in den Lungen gekommen. Das im Komitee für Krebsforschung von ihm vorgelegte Präparat zeigte uns aber nur eine Adenombildung. Hiergegen hat sich v. Hanseemann in seiner „mikroskopischen Diagnose der bösartigen Geschwülste“ (2. Auflage S. 220) und im Komitee für Krebsforschung geäußert. Überhaupt möchte ich bei dieser Gelegenheit hinweisen, wie leicht man in der Beweisführung sich irren kann. Neuerdings hat Herr Prof. v. Hanseemann zur Klärung anderer wissenschaftlicher Fragen eine Kultur von Colibazillen in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens eingespritzt; das Tier starb nach 2 Tagen an Peritonitis; bei der Sektion fand er in der rechten Lunge einen haselnußgroßen Tumor, der sich bei der mikroskopischen Untersuchung als ein Adenom von derselben Beschaffenheit wie das von Gaylord nachweisen ließ. Ich habe diesen Tumor nach der Methode von Plimmer und Feinberg genau unter-

sucht und allerdings keine typischen Zelleinschlüsse gefunden, die wohl in solchen Tumoren vorkommen können. Hätte man bei diesem Tier den Impfversuch mit Hefe oder karzinomatösem Material angestellt und nach Monaten die Sektion gemacht, so könnte man versucht sein anzunehmen, daß man durch die Einspritzung ein Adenom in der Lunge erzeugt hatte. Natürlich kann man damit nicht beweisen, daß der Befund Gaylords ein ganz und gar zufälliger sei.

Ferner ist Gaylord mehr geneigt, die fraglichen Zelleinschlüsse als Protozoen zu deuten, während Plimmer dieselben Zelleinschlüsse zu den Saccharomyceten einreihen will. Diejenigen Autoren, denen bei ihren Kultivierungsversuchen die Erzielung positiver Resultate gelang, nehmen als Krebserreger fast stets Hefepilze an. In dieser Hinsicht jedoch schreibt Young¹⁸ neuerdings wohl mit Recht, daß der Umstand, daß die Kultur von Hefe aus malignen Tumoren bisher so selten gelungen (Plimmer hatte in einem Falle, Roncali in drei, Leopold in vier Fällen Erfolg), seiner Meinung nach für genuine Hefeinfektion der untersuchten Krebsgeschwülste spricht.

Bei der Nachprüfung der Arbeit von Plimmer habe ich zunächst lange Zeit die fraglichen Körperchen streng nach der Untersuchungstechnik von Plimmer im Karzinom der Haut und der mit Plattenepithel überkleideten Schleimhäute gesucht, da die fraglichen Körperchen nach ihm in allen Karzinomen angetroffen werden und meines Erachtens solche Körperchen wegen der Größe der Zellen in dem Karzinom der Haut und der Schleimhäute ein relativ klares Bild zeigen müßten. Jedoch ist meine Mühe vergeblich gewesen. Nach langem nutzlosen Suchen sah ich ein, daß typische Körperchen vielleicht ausschließlich in gewissen Karzinomen vorkommen und daß auch fast alle abgebildeten Befunde aus Drüsenkarzinomen, besonders der Mamma stammten. Darauf habe ich das Mammakarzinom untersucht und die von Plimmer beschriebenen Körperchen, wie oben in der Tabelle zusammenstellt, fast jedesmal mehr oder minder zahlreich gefunden, sowohl im Operations- wie auch im Leichenmaterial, wenn das letztere überhaupt gut erhalten war. Ebenso fand ich jene Zelleinschlüsse hier und

da in dem Magen-, Darm-, Rektum-, Pankreas-, Gallenblasen- und Ovarialkarzinom. Hätte ich das von vornherein gewußt, so würde ich bei dieser Arbeit viel Zeit erspart haben. Hierbei möchte ich darauf aufmerksam machen, daß man die von verschiedenen Seiten als Krebsparasiten beschriebenen Gebilde zunächst in den erwähnten Karzinomen aufsuchen möge, wenn man überhaupt nachprüfen will, und daß man die Hoffnung aufgebe, derartige Gebilde in dem Plattenepithelkarzinom zu finden. Auch Nichols¹⁹ berichtet, und damit stimme auch ich überein, daß typische Zelleinschlüsse in der Regel bloß in bestimmten Arten des Karzinoms gefunden werden. Wenn die Gebilde in den Epidermiskarzinomen gefunden werden, so sind dieselben fast nie typisch, wenigstens habe ich bisher keine einzige typische Form in dem Epidermiskarzinom gesehen, sie fehlt regelmäßig. Die Epidermiszellen und die Plattenepithelzellen der Schleimhäute scheinen ungeeignet zu sein, überhaupt solche typischen Einschlüsse zu bilden. Ähnliche Körperchen traf ich ja hier und da, sowohl bei Plattenepithelkarzinomen als auch bei anderen Neoplasmen und entzündlichen Prozessen, aber bisher niemals die wohlcharakterisierte Form, d. h. eine im Zellprotoplasma scharf abgegrenzte rundliche oder ovale vakuoläre Bildung mit einem Zentralkörperchen, das sich bei gut gelungener Färbung stets wie das Protoplasma der Wirtszelle färbt, und dessen Größe durchaus in keinem Verhältnisse zu der der Vakuole steht; das Zentralkörperchen wird vielmehr relativ kleiner, wenn sich die Vakuole vergrößert.

In den Drüsenkarzinomen der erwähnten Organe und in deren Metastasen fand ich neben den typischen Gebilden atypische¹⁾ Formen derselben. Diese atypischen Gebilde sind verschiedenartig, wie aus meinen Abbildungen teilweise ersichtlich ist: hierzu gehören recht zahlreiche Formen, für welche nur die Vakuolenbildung gemeinsam ist. Sie finden sich auch in der Regel in dem Protoplasma deutlich abgegrenzt, aber

¹⁾ atypisch nenne ich nicht dieselben Körperchen, die von Gaylord so bezeichnet werden und ganz anderer Herkunft sind, sondern diejenigen, welche derselben Herkunft wie die typischen sind, aber weiter vorgeschrittene Formen derselben darstellen.

sie sind nicht mehr so charakterisiert wie die typischen, sie haben manchmal keine Zentralkörperchen oder ein unregelmäßig gestaltetes Zentralkörperchen oder mehrere teils zentral, teils peripherisch gelegene Körner, deren Größe sehr variabel ist; oder sie haben feinkörnigen oder feinfädigen oder beiderlei Inhalt u. s. w. Die atypischen Gebilde sind in der Regel rund oder oval, aber sie können auch unregelmäßige Form besitzen. Wenn man Präparate mit zahlreichen typischen Gebilden genau durchmustert, so wird man fast stets neben den typischen Gebilden verschiedenartig geformte atypische finden, welche letzteren wahrscheinlich als vorgeschrittene Formen jener typischen zu betrachten sind. Man kann nämlich in einem geeigneten Präparate geradezu einen Entwicklungszyklus dieser Gebilde, nämlich von einem ganz kleinen vogelaugeähnlichen Körperchen oder einer ganz kleinen Vakuole ohne Zentralkörperchen bis zu einer großen, aus jenen Körperchen entstandenen Vakuole mit oder ohne Inhalt genau verfolgen.

Während der Kern derjenigen Zelle, die ein oder einige ganz kleine typische Körperchen einschließt, normal erscheint, wird der Kern derjenigen, die mehrere typische Gebilde oder eine umfangreiche aus ihnen entstandene Vakuole enthält, in der Regel nach der Peripherie hingedrängt und sieht sichelförmig aus. In dem letzteren Falle könnte ein fragliches Gebilde manchmal zwischen den Zellen zu liegen scheinen, falls der verdrängte, stark verschmälerte Kern im dünnen Schnitte nicht getroffen ist. Die fraglichen Gebilde kommen in dem Kerne äußerst selten vor, sodaß ich sie während meiner Untersuchung nur einige Mal angetroffen habe.

Was nun ferner die Leydenschen Krebsparasiten anlangt, so habe ich dieselben bei Gelegenheit der Nachprüfung der Arbeiten von Plimmer und Feinberg bei verschiedenem Material, sowohl bei Neubildungen, wie auch bei entzündlichen Prozessen eifrig gesucht. Dabei fand ich jene vogelaugeähnlichen Gebilde, wie oben erwähnt, bei einer bestimmten Art von Karzinomen, nämlich den Drüsenkarzinomen und zwar lagen die Gebilde gewöhnlich vereinzelt neben dem Kern der Karzinomzelle. Ich sah äußerst selten Gruppen von zahlreichen,

neben dem Kern liegenden Körperchen, obwohl sie nach v. Leyden in der Regel neben dem Kern in Gruppen zusammenliegen sollen. Derartige Gebilde sind, wie Lubarsch betont, bereits wiederholt von vielen Autoren beschrieben und abgebildet worden, sie sind zuerst von Langhans²⁰, danach von Podwyssozki und Sawtschenko²¹, Foà²² und von Sudakewitsch²³ in den Krebszellen, von Kürsteiner²⁴ in den Zellen des Harnblasenpapilloms gefunden worden. Ferner hat Borst²⁵ neuerdings in seiner großen Geschwulstlehre solche Zelleinschlüsse beschrieben und abgebildet.

Was drittens die Arbeit Feinbergs über Krebsparasiten anbelangt, so unterzog ich sie der Nachprüfung gleich nach dem Erscheinen seiner ersten Arbeit. Dabei suchte ich monatelang seine Parasiten, konnte sie jedoch nicht finden. Wohl aber fand ich in gewissen Karzinomen stets, wie Klimenko¹⁶ in der jüngsten Zeit mit Recht betont, lediglich die Plimmerschen Körperchen, und zwar lagen sie im allgemeinen im Protoplasma der Zellen, recht selten schienen sie mir zwischen den Zellen zu liegen. Andererseits sah ich sehr selten zwischen den Karzinomzellen Körperchen, die beinahe so beschaffen waren, wie Feinberg beschrieben hat, aber ihre Zentralkörperchen (Kernpunkte nach Feinberg) waren rotviolett oder violett oder rot (letzteres, wenn nämlich die Differenzierung mit 70 pCt. Alkohol der durch Safranin gefärbten Schnitte unvollständig und die nachfolgende Gentianaviolettffärbung schwächer ist). Solche Körperchen könnten entweder aus einem in Karyorrhesis begriffenen Kern oder auch aus Russelschen Körperchen oder dgl. entstehen, indem das Protoplasma der ringsum liegenden Karzinomzellen die letzteren umgibt. Derartige Körperchen sind, wie erwähnt, äußerst selten anzutreffen und deshalb dürfen wir denselben nicht nur keine ätiologische Bedeutung zuschreiben, sondern sie müssen vielmehr als zufälliger Befund betrachtet werden, sie sind nämlich, wenn auch selten, in anderen Neoplasmen und entzündlichen Geweben anzutreffen, wenn man eifrig danach suchen will. Daher gelangte ich schließlich zum Schluß, daß die Feinbergschen Gebilde nichts weiter seien als die Plimmerschen, die durch

eine andere Technik zum Vorschein gebracht werden. Auch Nöbke hat auf der 31. Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie darauf hingewiesen, daß er die Feinbergschen Gebilde für die Plimmerschen Körperchen halte. Obwohl seine Beschreibung zu den Plimmerschen Körperchen garnicht paßt, muß ich doch ebenfalls Feinbergs Befunde mit Nöbke für identisch mit den Plimmerschen halten.

Betreffs Feinbergs Technik, auf die er großen Wert legt, hat Klimenko¹⁶ die Bemerkung gemacht, daß seine Vorschriften nicht zutreffend seien. In vielen Punkten muß ich Klimenko zustimmen, aber ich halte es nicht für notwendig, darauf näher einzugehen, da man in der technischen Praxis manchmal mehr oder weniger von den angegebenen Vorschriften abzuweichen und deswegen fast jede Technik selbst zu üben pflegt.

Daß die drei von Feinberg hervorgehobenen Charakteristika, die für die fraglichen Körperchen garnicht zutreffen, doch noch nicht ausreichend sind, hat O. Hertwig unmittelbar nach dem Erscheinen der Arbeit Feinbergs hervorgehoben. Hertwig²⁶), dem Feinberg öfters seine Spezimina zur Durchsicht gegeben hat, hat in einer kurzen Auseinandersetzung über die Feinbergschen Körperchen darauf hingewiesen, daß die von Feinberg beschriebenen Gebilde keine wirklich selbstständigen, von dem menschlichen Körper unabhängig im Krebsgewebe vorkommenden Organismen sein können. Ferner fügte er folgendes hinzu: „Die Vakuolen mit einem kleinen, zentralen Kern und mit der durch Orange G gefärbten Randschicht, über deren Entstehung und Bedeutung ich mir bei der Durchsicht der Präparate keine feste Meinung habe bilden können, dürfen vielleicht bei genauerem Studium an stelle parasitärer Organismen sich doch mehr als das, was der objektive Befund lehrt, nämlich als Vakuolen erweisen, welche durch die Vorbehandlung des Objektes und durch die dreifache Färbung der Schnitte im Gewebe künstlich hervorgerufen und schärfer abgegrenzt worden sind.“

So hat Hertwig die Natur der Feinbergschen Körperchen fast richtig erkannt, aber in der Annahme, daß die Ge-

bilde durch die Vorbehandlung des Objektes und die komplizierte Schnittfärbung hervorgebracht wären, ist Hertwig zu weit gegangen, denn die Plimmerschen Körperchen lassen sich auch in frischem Zustande nachweisen und als deutlich charakterisierte Gebilde erkennen.

Um seine Gebilde zu finden, hält Feinberg für notwendig, daß das Material absolut frisch wäre, d. h., daß der Untersuchende am besten selbst aus der Hand des Operateurs während der Operation das zu untersuchende Stück empfangt. Ferner ist es nach ihm notwendig, daß die Geschwulst selbst möglichst garnicht mit desinfizierenden Flüssigkeiten in Berührung kommt, und er hält außerdem einen allzu großen Druck auf das Gewebe während der Operation für ungünstig. Hiergegen hat sich Nöbke³ mit Recht geäußert: „... Eine solche Mutmaßung ist nicht nur höchst unwahrscheinlich, sondern direkt illusorisch angesichts des physiologischen Gesetzes, daß nur totes Gewebe für fremdartige Stoffe durchlässig ist, lebende Zellen aber einer Durchtränkung solange widerstehen, bis sie selbst absterben. Wenn nun aber auch wirklich bei einer doch nur kurzdauernden Abspülung von Karzinomen vor Exstirpation eine solche Durchtränkung mit desinfizierenden Flüssigkeiten zugegeben werden sollte, so könnte es sich doch nur um ein Eindringen derselben von kaum wenigen Millimetern Tiefe handeln; die inneren Schichten aber müßten unbedingt unberührt und frisch bleiben. Und gibt es denn Protozoen, die durch derartige Einflüsse bis zur Unkenntlichkeit entstellt werden?“ Hierzu möchte ich nur noch hinzufügen: Wenn Krebsparasiten so hochgradig empfindlich gegen äußere Einflüsse und solche Parasiten wirklich Krebsursache wären, so brauchten wir Chirurgen uns nicht so sehr anzustrengen, jene schreckliche Krankheit auszurotten. Die von ihm u. a. als Krebsparasiten gedeuteten Gebilde sind lange nicht so empfindlich, wie Feinberg meint. Ich fand die vermeintlichen Krebsparasiten nicht nur in frischem Operationsmaterial, sondern auch in Leichenmaterial, wenn das Tumorgewebe überhaupt solche enthalten hatte, und zwar können wir ganz analoge Gebilde nicht bloß im Krebsgewebe, sondern auch in anderen Neoplasmen und entzündlichen Prozessen finden.

O. Israel²⁷ ging auf der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1902 in eine Kritik der beiden jüngsten Publikationen von Feinberg und Nils Sjöbring ein und hob betreffs der Feinbergschen Körperchen hervor, daß sie der Beschreibung nach übereinstimmen mit dem, was in technisch einwandfreier Weise und in größerem Umfange 1892 von Foà im Krebs nachgewiesen worden ist. „Auch“, fährt er fort, „hielt Foà diese Bildungen wegen ihrer oftmals sehr regelmäßigen Struktur gleichfalls für Krebsparasiten. Feinberg untersuchte, wie Foà, vorwiegend Karzinome der Mamma und hat sein Material in derselben Weise wie Foà unter Anwendung von Osmiumsäure nach den Methoden von Flemming und Hermann fixiert. Er wandte, wie Foà, eine Farbkombination an, in der die besonderen Affinitäten der Anilinfarben zu den Kern- und den Protoplasmaderivaten zur speziellen Geltung kommen. Foà hat seine Ansicht längst aufgegeben, daß es sich um Krebsparasiten handle, nachdem ihm auf dem internationalen medizinischen Kongreß in Rom 1894 namentlich Cornil entgegengetreten war und durch weitere Untersuchungen erwiesen worden ist, daß auch diese Befunde vakuoläre Bildungen sind, die zu den Degenerationsprodukten gehören und sich oft in sehr eigentümlicher Form in den lebenden Zellen vorfinden, sowie unter der Einwirkung bestimmter Fixationsmittel differente, den Unkundigen leicht überraschende Formen annehmen.“ So hat Israel die Feinbergschen Körperchen richtig beurteilt, indem er dieselben als identisch mit den Gebilden von Foà betrachtete, obwohl die Beschreibung Feinbergs nicht zutreffend ist.

Was die stets hervorgehobene Metachromasie betrifft, wodurch auch Feinberg die vermeintlichen Krebsparasiten von den Wirtszellen unterschieden zu haben glaubt, so hat Lubarsch²⁸ früher darüber ausführlich sich geäußert. Wie Lubarsch hervorhebt, bezieht sich die abweichende Färbbarkeit der Protozoen durchaus nicht auf alle und, wenn vorhanden, nicht auf alle Entwicklungsstadien und vor allem nicht auf ihren Kern. Die von Feinberg besonders hervorgehobene Metachromasie könnte wohl für normale Zellen gelten, aber nicht für pathologisch veränderte. Wenn ich Schnitte mit

zahlreichen Plimmerschen Körperchen, mit welchen die Feinbergischen Gebilde meiner Ansicht nach identisch sind, nach Romanowski färbte, so fand ich keineswegs jene Zentralkörperchen stets rot gefärbt. Zwar die meisten Zentralkörperchen färben sich dadurch rot, aber andere rötlichblau oder blau oder teils rot, teils blau. Die Behauptung, daß allein durch eine spezifische Färbemethode eine bestimmte Gewebsart oder bestimmte Mikroorganismen gefärbt werden können, wird eben immer mehr angegriffen, und gegenwärtig haben wir fast keine spezifische Färbemethode mehr, nicht einmal für Tuberkelbazillen. In dieser Beziehung hat Lubarsch²⁹ mit Recht betont, daß man die Hoffnung endgültig aufgeben sollte, durch besondere Färbemethoden die Krebsparasiten zu entdecken.

Nun komme ich zu meiner Hauptaufgabe, wie ich sie bereits vorhin kurz angeführt habe. Was die erste Frage betrifft, ob die von Plimmer (Gaylord), v. Leyden und Feinberg als Krebsparasiten gedeuteten Gebilde von verschiedener Natur sind oder nicht, so beantworte ich sie dahin, daß ich alle diese Gebilde für identisch halte. Aus den bisherigen Ergebnissen meiner Nachprüfung der Arbeiten von Plimmer und Feinberg, die ihre Technik ausführlich angegeben haben, kann ich mit großer Wahrscheinlichkeit schließen, daß die typischen Plimmerschen Körperchen und die Feinbergischen Gebilde vollständig identisch sind. Die Feinbergischen Gebilde sind nichts weiter als die am meisten angetroffene typische Form der Plimmerschen Befunde, obwohl Feinberg in seiner Arbeit garnicht die Plimmerschen Körperchen erwähnt hat. Es scheint mir, daß Feinberg die Plimmerschen Befunde nur durch eine andere Methode, die wohl keinen Vorzug vor der Plimmerschen besitzt, zum Vorschein gebracht hat. Die Plimmerschen Körperchen kommen bekanntlich fast stets intracellulär, äußerst selten anscheinend extracellulär vor, dagegen sollen sich die Feinbergischen Gebilde angeblich ganz unabhängig von einzelnen Zellen mitten im Zellhaufen befinden. Dieser Irrtum Feinbergs kann wahrscheinlich darauf beruhen, daß sich der Kontur der einzelnen Zellen bei der Färbung mit Safranin-Gentianviolett-Orange G öfters nicht deut-

lich abhebt. Was die Befunde v. Leydens anbetrifft, so sind dieselben, wie ich oben erörtert habe, dadurch ausgezeichnet, daß seine vogelaugenähnlichen Bildungen in der Regel neben dem Kern in Gruppen zusammenliegen. v. Leyden hat dieselben hauptsächlich auch in dem Mammakarzinom und dessen Metastasen, dem Darm- und dem Lungenkarzinom gefunden. Seine Gebilde liegen, wie die Plimmers im Protoplasma der Wirtszelle abgegrenzt, aber v. Leyden konnte ein Protoplasma, das ihnen zugehört und vom Protoplasma der Wirtszelle sich deutlich abhebt, nicht konstatieren. Auf Grund der großen Ähnlichkeit, die die zentralen Teile jener Körperchen mit denen einer Amöbe haben, ist v. Leyden geneigt, jene Gebilde für Parasiten zu halten. Die zentralen Teile seiner Gebilde haben sich, wie sich nach Durchsicht seiner Spezimina auf dem Komitee für Krebsforschung und teilweise auch aus seinen Abbildungen erkennen ließ, gleich dem Protoplasma der Wirtszelle gefärbt, wenn auch die Intensität der Färbung keineswegs ganz gleich war. Die Gebilde v. Leydens sind mit dem typischen Plimmerschen Körperchen wahrscheinlich identisch, aber jene Gebilde sind dadurch auffallend, daß sie sich nach v. Leyden in der Regel neben dem Kern in sehr großer Anzahl finden. Auf Grund der kurzen Auseinandersetzung darf ich wohl den Schluß ziehen, daß die Körperchen von Plimmer (Gaylord), Feinberg und wahrscheinlich auch die von v. Leyden keineswegs ungleicher Natur sind, wie die Autoren glauben. Sie sind wahrscheinlich alle ganz gleichartige Gebilde, die lediglich durch differente Methoden zur Darstellung gebracht werden können.

Was die zweite Frage anbetrifft, ob sich jene typischen Gebilde wirklich in allen Karzinomfällen konstant nachweisen lassen, so ist es mir nicht gelungen, die fraglichen Zelleinschlüsse in allen Karzinomen, die mir bisher zur Verfügung standen, zu konstatieren, wo sie sich nach Plimmer, Gaylord u. a. zu finden sein müßten, vielmehr fand ich sie nur in einer bestimmten Art der Karzinome, nämlich im Drüsenkarzinom. Wie aus der tabellarischen Übersicht ersichtlich, fand ich jene typischen Gebilde fast stets in dem Mammakarzinom. Ich

habe das Mammakarzinom und dessen Metastasen in den Lymphdrüsen und in anderen Organen, im ganzen in 32 Fällen untersucht und in 24 jene Gebilde gefunden, dagegen in den anderen 8 Fällen vermißt. Von den 8 Fällen, wo ich die fraglichen Zelleinschlüsse vermißt, ist in 3 Fällen das betreffende Präparat jahrelang in Alkohol aufbewahrt gewesen, in den anderen 5 Fällen war das Material meistens schlecht erhalten. Daher glaube ich, daß diese Gebilde sich fast regelmäßig im Mammakarzinom finden, wenn das Material frisch und gut erhalten ist. Ferner fand ich sie, wie erwähnt, im Drüsenkarzinom anderer Organe. In den Karzinomen der Haut und der mit Plattenepithel bedeckten Schleimhäute war dagegen kein einziges typisches Gebilde zu finden. Auch sind von anderen Autoren bei Plattenepithelkrebsen jene typischen Gebilde bisher äußerst selten beobachtet worden. So hat v. Hansemann³³ solche beim Harnblasenkarzinom gefunden und abgebildet. Ferner hat Ribbert³⁴ beim Harnblasenkarzinom über ganz analoge Körperchen berichtet. Auch Kürsteiner²⁴ hat gleichartige Gebilde bei Papillomen und papillomatösen Krebsen der Harnblase beschrieben.

Plimmer, Gaylord, v. Leyden und Feinberg, kurz alle Autoren, welche die parasitäre Ätiologie des Karzinoms vertreten, wollen eine charakteristische Form der fraglichen Bildungen im Drüsenkarzinom, besonders der Mamma, gefunden haben. Bereits früher war das Mammakarzinom ein Lieblingsuntersuchungsmaterial, wenn wir die Literatur in verschiedenen Zeitschriften und verschiedenen Ländern in dieser Hinsicht berücksichtigen. So haben z. B. Heukelom³⁰, Sjöbring³¹, Kossinsky³² u. a. fast alle ihre vermeintlichen Schmarotzer am schönsten und zahlreichsten in den Karzinomen der Mamma entdeckt, wenn sie auch die Anwesenheit derselben in den allerverschiedensten anderen Karzinomen nicht leugnen wollen.

Hat aber nun Plimmer, der sich unter den genannten vier Autoren am eingehendsten mit der Sache beschäftigt zu haben scheint, in fast allen Fällen von Karzinomen und Sarkomen, die er untersuchte, wirklich jene typischen Gebilde konstatiert? Ich glaube, er wird wahrscheinlich wie Gaylord

alle atypischen Gebilde, wenn auch daneben die typischen Körperchen fehlen, mit den typischen identifiziert haben. Ich halte aber atypische Körperchen dann mit den typischen für identisch, wenn die beiden nebeneinander gefunden wurden, ohne Rücksicht auf die Häufigkeit ihres Vorkommens nebeneinander, die natürlich sehr verschieden sein kann. Hierauf beruht wohl die Differenz zwischen den Ergebnissen von Plimmer und von mir.

Gaylord, der die Ansicht Plimmers völlig bestätigt zu haben glaubt, hat auch die typischen Plimmerschen Körperchen hauptsächlich im Karzinom der Mamma, des Magens und des Darms gefunden. In Karzinomen der Haut, der mit Plattenepithel überkleideten Schleimhäute, in Sarkomen und einigen gutartigen Tumoren hat er nur atypische Gebilde (modified Plimmers bodies) und die Russelschen Körperchen gefunden. Nun hat Gaylord die sogenannten typischen Gebilde mit diesen atypischen Körperchen, trotzdem dabei jene typischen Gebilde fehlten, und mit den Russelschen Körperchen identifiziert, während alle derartigen Gebilde verschiedener Natur zu sein scheinen. Ich glaube darauf bereits oben hingedeutet zu haben.

Ich habe fernerhin an Kaninchen zahlreiche Versuche angestellt, die typischen Gebilde künstlich durch Reizung zu erzeugen, indem ich die Cornea oder das Ohr des Kaninchens durch Besprengung mit Chloräthyl zum Gefrieren brachte oder die Cornea des Kaninchens einfach mit Lapis mitigatus ätzte oder Fremdkörper, wie Glasstäbchen und Stückchen Holz in die Harnblase des Kaninchens hineinbrachte und nach einigen Tagen die Cornea, die Haut des Ohrs bzw. die Harnblasenschleimhaut exstirpierte. In allen diesen Fällen sah ich neben den mehr oder minder gewucherten Epithelzellen stets hydro-pisch degenerierte, vakuolisierte Zellen und Zelleinschlüsse, welche letzteren meistens durch die Einwanderung von Leukocyten in die Epithelzellen hervorgebracht werden. Höchstens sah ich, jedoch selten, atypische Gebilde, wie man sie beim Drüsenkarzinom zu Gesicht bekommt, aber diese sind sicher ganz anderer Natur, denn ich habe daneben nie jene typischen Gebilde beobachtet.

Nun komme ich zur Beantwortung der dritten Frage, ob nämlich das Vorkommen der typischen Gebilde nur auf die Karzinome beschränkt ist, oder ob sie auch in anderen Neoplasmen, sowie bei entzündlichen Prozessen und in normalen Geweben vorkommen. Wie oben bereits angeführt, habe ich neben verschiedenen Karzinomen zur Kontrolle auch verschiedene andere Neubildungen, das chemisch oder mechanisch gereizte Epithel, entzündliche Prozesse und einige normale Gewebe untersucht und konstatiert, daß die typischen Plimmerschen Körperchen im Sarkom, wenn auch äußerst selten, im Hypernephrom und dessen Metastasen in der Leber und im Wirbelkörper, bei Bronchopneumonie der Kinder, bei gummöser Pneumonie der Erwachsenen und bei akuter gelber Leberatrophie angetroffen werden. In allen diesen nicht karzinomatösen Fällen konnte ich aber niemals so reichliche Gebilde finden, wie in manchen Mammakarzinomen, sondern sie fanden sich fast immer vereinzelt, sodaß ich stets länger danach suchen mußte. Aus diesen Befunden ist der Schluß zu ziehen, daß die typischen Plimmerschen Körperchen keineswegs als etwas für Krebs Spezifisches betrachtet werden dürfen, obwohl dieselben in der Tat am häufigsten und am zahlreichsten im Drüsenkarzinom, besonders der Mamma, gefunden werden. Hiermit ist die Annahme, daß die fraglichen Gebilde Parasiten seien, vollständig hinfällig geworden.

Betrachtet man viertens das Vorkommen der fraglichen Zelleinschlüsse einerseits und ihr Verhältnis zur Proliferation der Epithelzellen andererseits, so ist es — und damit stimme ich mit Klimenko überein — auffallend, daß in Karzinomen, die sehr viele typische Zelleinschlüsse haben, wenig oder gar keine Mitosen vorkommen. v. Hansemann³³ hat in seinem Werke eine in Teilung übergehende Zelle mit einem typischen Plimmerschen Körperchen abgebildet, doch ist ein solcher Befund sehr selten, denn ich habe eine solche Zelle niemals beobachtet. Hierüber schreibt Sawtschenko³⁵ folgendes: „Dort (gemeint ist eine frühere Arbeit über Krebschmarotzer²¹) konnte — wenigstens in einigen Fällen — eine große Anzahl von Mitosen an den Stellen, wo sich die größten Sporozoen-

konglomerate befanden, konstatiert werden, ja oft merken wir sogar die Anwesenheit der Schmarotzer in den in Teilung begriffenen Zellen. Hier (gemeint ist eine spätere Arbeit) werden im Gegenteil sehr häufig an Stellen der größten Parasitenanhäufungen gar keine Mitosen wahrgenommen und andererseits zahlreiche Mitosen in den von Parasiten freien Geschwulstpartien gefunden. In den in Teilung begriffenen Zellen aber gelang es kein einziges Mal, Parasiten zu beobachten.“ In dieser Arbeit kam also Sawtschenko zu demselben Ergebnis wie ich, leider gibt er jedoch, um seine neuen Befunde mit den oben erwähnten früheren in Einklang zu bringen, ein rein hypothetisches Urteil ab, indem er weiter sagt: „Das offenbare Abhängigkeitsverhältnis konnte im ersten Falle ein scheinbares sein, dagegen im zweiten Falle ein entferntes, vielleicht im Sinne einer durch die chemischen Produkte der Sporozoen bewirkten Reizung.“

Was die Teilungsvorgänge in den eingeschlossenen typischen Gebilden betrifft, die Foà, Sawtschenko, Plimmer u. a. beobachtet haben wollen, so will ich nur die Tatsache konstatieren, daß ich sie bei meinen Untersuchungen niemals wahrgenommen habe.

Bevor ich nun auf die letzte Frage eingehe, möchte ich ganz kurz die Deutungsversuche der fraglichen Zelleinschlüsse seitens der Anhänger der parasitären Krebsätiologie, sowie den gegenwärtigen Standpunkt der meisten Kliniker und pathologischen Anatomen in dieser Frage vorausschicken.

Die Deutungsversuche der fraglichen Gebilde seitens der Anhänger der Infektionstheorie sind bekanntlich bisher völlig verschieden. Die Gebilde werden bald als Protozoen (Amöben, Sporozoen, Coccidien, Gregarinen, Rhizopoden), bald als Sproßpilze (Hefezellen, Blastomyceten) bezeichnet. Dabei ist auffallend, daß man bloß wegen äußerlicher Ähnlichkeit mit Mikroorganismen diese in Form und Befund so inkonstanten Gebilde als Parasiten auffaßt und ihnen ein ätiologisches Moment zuschreibt, ohne daß man sich vorher über die Morphologie und Biologie derselben klar ist, was doch meiner Ansicht nach

als geringstes gefordert werden muß, ehe man zu einer bestimmten Auffassung ihrer parasitären Natur kommt.

Erst nachdem Virchow in Bezug auf die erwähnten Deutungen der mikroskopischen Befunde zur Vorsicht gemahnt hatte, erhoben die meisten pathologischen Anatomen, wie Marchand, Ziegler, Stroebe, v. Hanseemann, Ribbert, Lubarsch u. a., Einspruch. Sie stehen auf dem Standpunkt, daß Parasiten, seien sie pflanzliche oder tierische, bloß eine Entzündung erregen, aber keineswegs durch ihren Reiz Epithelien zu so schrankenloser Proliferation bringen können, wie sie bei den bösartigen Tumoren auftritt. Demgegenüber halten Kliniker, wie besonders v. Leyden⁶ und Czerny³⁶ an der Auffassung fest, daß Parasiten nicht nur für die erste Entwicklung des Karzinoms, sondern auch für die Weiterausbreitung maßgebend seien. v. Leyden hebt als Gründe für eine solche Annahme hauptsächlich die klinischen Tatsachen (Kachexie, Blutveränderung, Fieber u. s. w.), die Statistik, nach der die Krebserkrankungen in den letzten Jahren bedeutend zugenommen haben, und seine mikroskopischen Befunde hervor, während Czerny mehr Gewicht auf die Lokalisation des Karzinoms, die Ähnlichkeit entzündlicher, durch Parasiten bedingter Tumoren mit echten Neubildungen, die Möglichkeit einer Transplantation auf einen anderen Organismus eiusdem generis und etwaige Erfolge der Therapie (die Anwendung des Streptokokken-Toxins und des Arsens) legt. Doch können alle diese Erscheinungen ungewungen auch anders erklärt werden. Auf Einzelheiten kann ich indessen hier nicht eingehen. Ich möchte nur von den Einwänden gegen diese Auffassung, wie sie v. Hanseemann³⁷, Lubarsch²⁹ und Ribbert³⁸ erhoben haben, folgendes erwähnen: Das häufige Vorkommen von Kachexie und anderen klinischen Symptomen bei Krebskranken, die dem Kliniker eher den Eindruck einer Infektionskrankheit machen, hält v. Hanseemann keineswegs für etwas Regelmäßiges und Spezifisches. Sie sind nur eine Folge der Lokalisation des Tumors und finden sich bei weitem am häufigsten bei den Krebsen des Verdauungskanal. Lubarsch kennzeichnet seine Stellung zu dieser Frage, indem er den Satz von Kraus³⁹ zitiert, welcher sagt: „Klinisch

ist es wahrscheinlich, daß die Krebskachexie und der ihr eigentümliche Schwund des Körpereißes erst mit destruktiven Prozessen im Neoplasma (Jauchung, septische Infektion) Platz greifen.“ Die Statistik, auf die die Kliniker sich berufen, und nach der die Zahl der Krebserkrankungen und der Todesfälle an dieser Krankheit in bedenklicher Zunahme begriffen ist, hält von Hansemann für eine etwas zweischneidige Waffe, und er weist darauf hin, daß die Menschen heute durchschnittlich älter als früher und infolgedessen häufiger karzinomatös würden; auch verschiedene andere Momente sind hierbei noch maßgebend. Ribberts Ansicht in der Frage der Lokalisation ist folgende: er hält es für zweifellos richtig, daß die Karzinome im allgemeinen von Oberflächen der Haut und der Schleimhäute ausgehen, also von Stellen, die zu Entzündungen disponiert sind, und betont, daß das nicht notwendig darauf hindeutet, daß Parasiten als direkte Reizerreger eine Rolle spielen, sondern daß man dabei ebensogut auch an andere Reizwirkungen denken kann. Gegenüber der von Czerny hervorgehobenen Ähnlichkeit entzündlicher, durch Parasiten bedingter Tumoren mit echten Neoplasmen und etwaigen Erfolgen der allgemeinen und lokalen Therapie weist er darauf hin, daß entzündliche Tumoren aus Granulationsgewebe bestehen und sich durch Wucherung angrenzender Teile vergrößern, echte Neoplasmen dagegen sich aus wohlcharakterisierten Geweben zusammensetzen und aus sich herauswachsen. Etwaige Erfolge bei Anwendung des Streptokokken-Toxins und des Arsens führt er nicht auf die Abtötung der Krankheitserreger durch diese Mittel zurück, sondern erklärt sie dadurch, daß eben Tumoren, wie bekannt, manchmal auch einer medikamentösen Therapie zugänglich sein können. Seiner Ansicht nach leben die nicht typisch in den Organismus eingefügten Zellen unter ganz anderen Bedingungen als die normalen Elemente, und deshalb werden sie von im Blute zirkulierenden Stoffen vielleicht weit energischer angegriffen; er glaubt Erfolge bei lokaler Behandlung des Karzinoms mit verschiedenen Mitteln so zu erklären, daß die Krebszellen leichter zu Grunde gehen mögen als normale Gewebe. Die Transplantation endlich, die v. Leyden und Czerny als

Impfungen im parasitären Sinne auffassen wollen, wird seitens der pathologischen Anatomen als nichts weiter als eine Metastase auf einen andern Körper ejusdem generis betrachtet.

Es fragt sich nun zuletzt, als was man die fraglichen Zelleinschlüsse deuten soll, und zwar meine ich hier nur jene bestimmt charakterisierten, im allgemeinen als die typischen Plimmerschen Körperchen bezeichneten Zelleinschlüsse und die sicherlich aus diesen Körperchen hervorgegangenen Vakuolenbildungen, deren Übergangsformen sich in den geeigneten Präparaten, wie meine Abbildung teilweise zeigt, nicht schwer nachweisen lassen. Auf den ersten Blick erweckt uns die Form der fraglichen Zelleinschlüsse in ihrer mikroskopischen Erscheinung allerdings den Eindruck, als ob es sich um eine gewisse Form der notorischen Parasiten handele, doch beweist diese äußerliche Ähnlichkeit noch lange keine Identität mit den letzteren.

Plimmer behauptet ohne weiteres, daß diese Gebilde keine der Reaktionen der uns heute bekannten pathologischen Degenerationen zeigen. Es sagt das wenig, denn ich bin der Meinung, daß die Natur vieler Degenerationsprodukte durch das mikrochemische Färbungsverhalten heute fast ebensowenig wie früher mit Sicherheit nachgewiesen werden kann.

Die Natur der fraglichen Zelleinschlüsse muß — und diese Ansicht ist das Hauptergebnis meiner Untersuchungen — auf bestimmte celluläre Prozesse bezogen werden, die sich allerdings mit den gegenwärtigen Mitteln der Zellchemie noch nicht sicher aufklären lassen. Sie werden wahrscheinlich entweder durch eine Sekretion hyaliner Substanz in das Protoplasma derjenigen Zellen, die in der Regel von Hause aus zur Sekretion einer gewissen Substanz disponiert, aber deren Sekretionsvorgänge pathologisch verändert sind, hervorgerufen oder aber sie entstehen durch eine partielle regressive Entartung des Zellprotoplasmas. Die erste Annahme ist für die meisten Befunde viel wahrscheinlicher als die letztere, denn diese Gebilde treten am zahlreichsten und ansehnlichsten bei Drüsenkarzinomen auf. Ohne die zweite Annahme jedoch, welche die fraglichen Gebilde als partielle regressive Entartung des Zellprotoplasmas auffaßt,

kann ich mir kaum ihr Vorkommen in anderen Neubildungen und entzündlichen Prozessen erklären. Doch bedarf dies noch weiterer Erforschung; unterlassen möchte ich jedoch nicht, darauf hinzuweisen, daß, wenn man überhaupt für die Entstehung des Karzinoms etwas Spezifisches finden will, man es hauptsächlich dort suchen möge, wo bisher jene typischen Gebilde äußerst selten gefunden wurden, nämlich im Karzinom der Haut und der mit Plattenepithel überkleideten Schleimhäute, sonst müßte man sich stets mit den beiden bekannten verschiedenartig gestalteten und als Krebserreger gedeuteten, zumal den erwähnten Plimmerschen Körperchen, beschäftigen, die wiederholt als Neufund betrachtet wurden.

Zum Schluß möchte ich die Ergebnisse meiner Arbeit folgendermaßen resumieren:

1. Die gegenwärtig in Frage stehenden wohlcharakterisierten Gebilde von Plimmer (Gaylord), Feinberg und wahrscheinlich auch von v. Leyden sind keineswegs von ungleicher Natur, wie die genannten Autoren glauben. Sie sind alle gleichartige Gebilde, die ihre Darstellung lediglich differenten Methoden verdanken.

2. Die eben erwähnten Gebilde sind nur in einer bestimmten Art der Karzinome, nämlich in Drüsenkarzinomen anzutreffen. Andererseits fand ich aber dieselben auch bei anderen Neoplasmen und entzündlichen Prozessen, wenn auch selten und spärlich. Diese Befunde sprechen wesentlich gegen die Annahme einer parasitären Natur. Ferner spricht gegen eine solche Annahme das Mißverhältnis, das zwischen dem spärlichen Vorkommen der fraglichen Gebilde und der äußerst entwickelten Proliferationsfähigkeit der Krebszellen besteht.

3. Die Natur der fraglichen Gebilde der genannten Autoren läßt sich gegenwärtig nicht sicher aufklären, wenn auch dieselben sicher nicht als Krebsparasiten betrachtet werden dürfen. Sie werden wahrscheinlich durch eine Sekretion hyaliner Substanz in das Zellprotoplasma hervorgebracht oder entstehen auch durch eine partielle hyaline Entartung des Zellprotoplasmas.

4. Was die Methode Romanowskis betrifft, nach welcher Feinberg seine Gebilde als selbständige, von den einschließenden Zellen unabhängige, einzellige Organismen unterschieden zu haben glaubt, so ist es mir nicht gelungen, durch dieselbe Methode die Resultate zu erzielen, die Feinberg erzielt haben will.

5. Ich erkläre mich somit zum Gegner der parasitären Ätiologie des Karzinoms insofern, als ich die Meinung vertrete, daß alle bisher als Krebsparasiten beschriebenen Befunde keine Parasiten sind, und bin nur dann bereit, Krebsparasiten anzuerkennen, wenn gezeigt wird, daß es irgend einen Parasiten gibt, der das Karzinom erzeugen kann. Jedoch gehe ich nicht soweit, zu verlangen, daß ein spezifischer Erreger aus Karzinom rein gezüchtet werde, da es sicher Parasiten gibt, die gegenwärtig garnicht züchtbar und mit den heutigen Untersuchungsmethoden nicht einmal sichtbar sind. Werden Krebsparasiten einwandfrei nachgewiesen, dann müssen alle bisherigen Entstehungstheorien damit in Einklang gebracht werden.

Nachdem ich diese Arbeit fertiggestellt hatte, erschien der Aufsatz von Apolant und Embden⁴⁰ „über die Natur einiger Zelleinschlüsse in Karzinomen“. Sie betonen, daß sie die Ansicht Nöbkes, wonach die typischen Gebilde ausschließlich im Zellprotoplasma und aus demselben entstehen, nicht teilen. Ihre Deutung geht vielmehr dahin, daß die typischen Körperchen aus sehr verschiedenen Gebilden hervorgehen können, und sie unterscheiden zwei Hauptarten der Entstehung, nämlich aus dem Zellprotoplasma und dem Zellkern. Ich glaube den Entstehungsmodus der typischen Zelleinschlüsse im Zellprotoplasma bereits oben genug erörtert zu haben. Die typischen Körperchen im Zellkern sind, wie erwähnt, beim menschlichen Karzinom wohl äußerst selten anzutreffen, sodaß sie kaum Bedeutung haben, und ich zweifle daran, daß Apolant und Embden derartige Gebilde öfters beim menschlichen Karzinom beobachtet haben. Ich bin auch nicht der Meinung, wie Apolant und Embden, daß die typischen Körperchen im Zellkern sich aus den acidophilen Kernkörperchen entwickeln.

Würden sie sich aus den acidophil gewordenen Kernkörperchen entwickeln, so müßten sie noch häufiger beobachtet werden, denn die acidophilen Kernkörperchen kommen besonders in den Karzinomzellen sehr häufig vor. Sie entstehen wahrscheinlich durch eine partielle regressive Umwandlung des Zellkerns. Manchmal verschleiern die kleinen typischen Körperchen einen Teil des Zellkerns und machen so den Eindruck, als ob sie innerhalb des Kerns säßen (Taf. III, Fig. 2d). Der Zellkern, der wirklich die typischen Gebilde enthält, erscheint, wie auf meiner Abbildung (Taf. III, Fig. 2b) zu sehen ist, nach der einen Seite hin ausgezogen und verlängert und eben dadurch mehr oder weniger sichelförmig, während die typischen Gebilde in der entgegengesetzten Seite in der Regel von einer ganz schmalen, noch chromatinhaltigen Kernzone umgeben erscheinen.

Zum Schluß spreche ich Herrn Professor Dr. v. Hansemann für seine lebenswürdige Unterstützung bei dieser Arbeit, sowie für die Überlassung des reichlichen Materials meinen ehrerbietigsten Dank aus.

Literatur.

1. Behla: Die Karzinomliteratur. Berlin 1901.
2. Doyen: Bericht, den er beim Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie an die Teilnehmer verteilt hat.
3. Nöbbe: Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 64. Heft 4. 1902. Verhandlungen der Gesellschaft für Chirurgie. Berlin 1902.
4. Plimmer: On the aetiology and histology of cancer. The Practitioner. Vol. 62. Heft 4. 1899. The Lancet, 25. III. 1899.
5. Gaylord: The protozoen of cancer. The American Journal of the medical sciences. Vol. 121. No. 5. Vortrag auf der 74. Versammlung der Deutschen Naturforscher und Ärzte in Karlsbad und in der Sitzung des Komitees für Krebsforschung am 4. Oktober 1902. Orths Festschrift Pathologisch-anatomische Arbeiten. Berlin 1903.
6. v. Leyden: Zur Ätiologie des Karzinoms. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 43. 1901. Über die Parasiten des Krebses. II. Ergänzungsband zum klin. Jahrbuch. Jena 1902. Verhandl. des Kongresses für innere Medizin zu Wiesbaden 1902.
7. Feinberg: Zur Lehre des Gewebes und der Ursache der Krebsgeschwülste. Deutsche med. Wochenschr. No. 11. 1902.

8. Leopold: Untersuchungen zur Ätiologie des Karzinoms und über die pathologischen Blastomyceten. Archiv für Gynäkologie. Bd. 61. Heft 1.
9. Sanfilice: Zelleinschlüsse, Zellentartungen und endocelluläre Parasiten bei bösartigen Geschwülsten. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 31. Heft 6. 1902.
10. Sjöbring: Über Krebsparasiten. Archiv für klin. Chirurgie. Bd. 65. Heft 1. Verhandl. d. Deutschen Gesellschaft f. Chirurgie. 1901.
11. Schüller: Parasiten im Krebs u. Sarkom des Menschen. Jena 1901.
12. v. Leyden und Blumenthal: Vorläufige Mitteilungen über einige Ergebnisse der Krebsforschung auf der I. med. Klinik. Deutsche med. Wochenschrift. No. 36. 1902.
13. Lubarsch: Verhandlungen d. Komitees f. Krebsforschung. Deutsche med. Wochenschrift. No. 19. 1902.
14. v. Hanseemann: Ebenda No. 20. 1902.
15. Feinberg: a. a. O. und Berliner med. Wochenschr. 1902. No. 24 u. 45. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie. Bd. 11. Heft 6. 1902. Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft. Bd. 20. Heft 9. 1902.
16. Klimenko: Zentralblatt für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. Bd. 13. Heft 9. 1902.
17. Benda: Verhandlungen des Komitees für Krebsforschung. Deutsche med. Wochenschr. No. 2. 1903.
18. Joung: The pathogenic action of Blastomycetes, zit. Stickers Karzinom-literatur. No. 5. 1903.
19. Nichols: First annual report of the cancer comitee. Boston 1900.
20. Langhans: Kaufmanns Verletzungen und Krankheiten der männl. Harnröhre und Penis.
21. Podwyssozki u. Sawtschenko: Zentralblatt f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 11. 1892.
22. Foà: Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 12.
23. Sudakewitsch: Annale de l'Institut Pasteur. No. 3. 1892.
24. Kürsteiner: Dieses Archiv Bd. 130.
25. Borst: Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902.
26. Hertwig: Deutsche med. Wochenschr. No. 13. 1902.
27. Israel: Verhandlungen d. Deutschen Gesellschaft f. Chirurgie. 1902.
28. Lubarsch: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie. I. 2. 1895.
29. Ders.: Pathologische Anatomie u. Krebsforschung. Wiesbaden 1902.
30. Heukelom: Zentralbl. f. Allgem. Pathologie. No. 22. 1890.
31. Sjöbring: Fortschritt der Medizin. No. 14. 1890.
32. Kossinsky: Über Physaliphoren in den Krebsgeschwülsten (Russisch). Warschau 1890.
33. v. Hanseemann: Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. S. 112. Berlin 1902.

34. Ribbert: Deutsche med. Wochenschr. 1891.
35. Sawtschenko: Zentralblatt f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 12. 1892.
36. Czerny: Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. 25. Heft 1. Archiv für klin. Chirurgie. Bd. 61. Heft 2.
37. v. Hansemann: Verhandlungen des Komitees für Krebsforschung. Heft 1.
38. Ribbert: Deutsche med. Wochenschrift. No. 47. 1901. Bibl. med. G. Heft 9.
39. Kraus und Honigmann: Der toxische Eiweißzerfall. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der Allgem. Pathol. Abt. 2. 1895.
40. Apolant und Embden: Zeitschrift für Hygiene und Infektionsk. Bd. 42. 1903.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. III.

Das Präparat zu Taf. III, Fig. 7 hat Herr Prof. v. Hansemann freundlichst aus seiner Präparaten-Sammlung mir zur Verfügung gestellt.

Alle Abbildungen sind gezeichnet mit Leitz Apochromat, Ölimmersion 2 mm und Kompensations-Okular 4.

- Fig. 1. Carcinoma mammae. Färbung mit Eisenhämatoxylin und einem Gemisch von Säurefuchsin und Orange G. a = das erste Entwicklungsstadium eines typischen Gebildes ohne Zentralkörperchen. b = ein typisches Gebilde mit zwei großen und einem kleinen Zentralkörperchen.
- Fig. 2. Carcinoma mammae. Färbung wie oben. a = das erste Entwicklungsstadium eines sehr kleinen typischen Gebildes ohne Zentralkörperchen. b = ein typisches Gebilde im Zellkern. c = ein typisches Gebilde mit einem relativ großen, unregelmäßig gestalteten Zentralkörperchen. d = ein typisches Gebilde auf dem Zellkern, denselben verschleiernd.
- Fig. 3. Carcinoma mammae. Färbung wie oben. Entwicklungszyklus der fraglichen Gebilde von kleinen Körperchen mit oder ohne Zentralkörperchen bis zu großen Vakuolen mit oder ohne Zentralkörperchen.
- Fig. 4. Carcinoma recti. Karzinomzellen mit kleinen und solche mit großen typischen Gebilden.
- Fig. 5. Karzinommetastase in der Chorioidea (primär Mammakrebs). Färbung wie oben. Entwicklungszyklus der fraglichen Körperchen von kleinen Gebilden mit oder ohne Zentralkörperchen bis zu großen Vakuolen mit oder ohne Zentralkörperchen oder Vakuolen mit unregelmäßigen Körnern oder feinfädigem oder körnigem oder beiderlei Inhalt.
- Fig. 6. Bronchopneumonie bei einem 2jährigen Kinde. Färbung wie oben. a = Alveolarepithelien mit typischen Gebilden. b = Al-

veolarepithelzelle mit einer eingeschlossenen, in Degeneration begriffenen Zelle.

Fig. 7. Atrophia flava hepatis. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Zwei sehr große Leberzellen mit je einem typischen Gebilde.

Fig. 8. Carcinoma pancreatis. Färbung nach van Gieson. Kleine, sowie große Vakuolen mit einem oder mehreren runden Körnern oder ohne Inhalt.

VIII.

Über multiple Amyloidtumoren des Kehlkopfs und der Lunge.

(Zugleich ein Beitrag zu den Amyloidfärbungen.)

Von

Dr. Gotthold Herxheimer,

Prosektor am städtischen Krankenhaus Wiesbaden.

(Hierzu Tafel IV.)

Bei einem Falle von tumorartigen Gebilden des Larynx und der Lunge, welche makroskopisch und zunächst auch mikroskopisch einen zum großen Teil hyalinen, nekroseartigen Eindruck machten und so zunächst nicht mit Sicherheit gedeutet werden konnten, ergaben die Amyloidreaktionen in ausgedehntem Maße ein positives Ergebnis. Es handelte sich — da sich im übrigen Körper keine Amyloiddegeneration vorfand — somit um einen der sehr seltenen Fälle von lokalem Amyloid und zwar um multiple Amyloidtumoren des Kehlkopfes und der Lunge. Die oberen Halsorgane sind, und damit stimmt dieser Fall überein, nächst der Conjunctiva der häufigste oder sogar der fast einzige bisher bekannte Sitz dieser Tumoren. In der Lunge dagegen, welche in vorliegendem Falle in gleicher Weise ergriffen war, sind, soweit ich in der Literatur finden konnte, dieselben einwandsfrei bisher überhaupt noch nicht beobachtet worden. Dies und überhaupt die Seltenheit dieser Gebilde, sowie die Ergebnisse der mikro-

