

Lungengewebe fort. Hypostase in beiden Unterlappen; gekochtes Lungengewebe reagiert schwach sauer.

Mikroskopisch. Vollkommen gesundes Lungengewebe. Kerne gut erhalten, keine Zeichen von Degeneration. Protoplasma färbbar, zeigt keinerlei Veränderungen.

Fall 3. H., Pelerina. 1 J. Sektion 34 Stunden p. m. Nephritis chronica. Beide Unterlappen sind von weicher teigiger Konsistenz. Das Lungengewebe ist von trüber, dunkel olivgrüner Farbe. Die unteren Teile des Mittellappens und linken Oberlappens zeigen an einem schmalen Saume die gleichen Veränderungen, während die Oberlappen normal aussehen.

Reaktion des gekochten Lungengewebes aus den Unterlappen: sauer. Der Magen enthält nur etwa 5 ccm Magensaft, dessen saure Reaktion von Milchsäure herrührt. Mikroskopisch bieten die Lungen nichts, was an Pneumomalazie erinnerte. Auch hier sind Kerne und Protoplasma gut erhalten. Stauung, Ödem.

Wir haben uns bei der Beurteilung dieser Fälle streng an die Forderungen der Literatur gehalten, soweit sie mit unseren soeben erhobenen Befunden in Einklang stehen.

Aus der Schilderung geht hervor, daß das mikroskopische Bild in keinem Falle weder mit den typischen Bildern für Pneumomalazie in Einklang zu bringen ist, noch den makroskopischen Aspekt irgendwie rechtfertigt. Auf welcher Veränderung die täuschende Verfärbung, die weiche Konsistenz und die Reaktion beruht haben, ist uns nicht gelungen festzustellen¹⁾.

XII.

Die Bedeutung der pathogenen Blastomyzeten für die Ätiologie des Karzinoms²⁾.

Von

Prof. Demetrio Bruto Roncali³⁾,

Direktor des Instituts für spezielle demonstrative Chirurgie und der propädeutisch-chirurgischen Klinik der Universität Padua.

(Hierzu 22 Textfiguren.)

Daß der Krebs sicher parasitären Ursprung haben muß, ist eine Wahrheit, zu deren Erkenntnis die Klinik schon seit langer Zeit gekommen ist. Nicht nur die Kliniker und neueren Pathologen sind Anhänger dieser Ansicht, sondern auch einige der Forscher, die bis vor kurzem noch glaubten, das harte Problem durch Transplantation von Gewächsen von Maus auf Maus, von Ratte auf Ratte lösen zu können.

Sogar Forrel, einer der am meisten von der Transplantationsmethode überzeugten Forscher, erklärte ohne Bedenken auf der II. internationalen Krebskonferenz in Paris 1910, daß

¹⁾ Die mikroskopischen Belegpräparate sind der Mikroskopischen Zentralsammlung in Frankfurt a. M. überwiesen worden.

²⁾ Bericht auf dem I. internationalen Kongreß für vergleichende allgemeine Pathologie zu Paris, Oktober 1912, wegen Abwesenheit des Verfassers nicht vorgetragen.

³⁾ Übersetzt von Dr. Carl Davidsohn.

man noch viele Experimente anstellen und viele Wege gehen müßte, ehe man die parasitäre Natur der malignen Neubildungen leugnen dürfte; unsere gegenwärtige Unkenntnis ließe einen solchen Schluß nicht rechtfertigen; die Transplantationen hätten nur gezeigt, was man schon lange wußte, daß lebende Krebszellen, auf Tiere gleicher Art überpflanzt, weiterlebten und von neuem Neubildungen hervorbrächten, aber daß unglücklicherweise diese Feststellungen dazu beigetragen hätten, die Forscher immer mehr von der parasitären Theorie des Krebses abzulenken.

Ich selbst schrieb im I. Band des „Handbuchs der malignen Neubildungen“ mit einem Vorwort über chirurgische Infektionen im allgemeinen (1911 publiziert), daß die Transplantationen von Maus auf Maus, von Ratte auf Ratte niemals zur Erklärung der Krebsätiologie führen würden, weil „das Experiment, das zur Aufdeckung der Ursache dienen sollte, in einer Zeit angestellt wurde, in der schon lange die Ursache verschwunden war“. Die Impfung geschieht mit Zellen, die schon seit langem neoplastisch waren, in andern Worten: das „quid vivum“, das die Anaplasie der Zellen verursacht hatte, als sie noch physiologisch waren, hatte sich lange Zeit früher vollzogen, im Augenblick der Transplantation folglich zu bestehen schon aufgehört.

Wenn man einen Krebs von Maus auf Maus oder von Ratte auf Ratte überträgt und dann mikroskopisch die geringsten und feinsten Veränderungen verfolgt, die sich nach der Transplantation in der neuen Geschwulst auf der zweiten Generation der Mäuse und Ratten finden lassen, wenn man dann erkennen kann, welchen Anteil an der Neubildung die Zellen der ersten Tiere und welchen die der zweiten haben, so sind es nicht ätiologische, sondern histogenetische Fragen, die hier ihre Erklärung finden.

Obwohl die Methode der Geschwulstüberpflanzung für die ätiologische Forschung ohne Resultat verlaufen ist, so ist sie trotzdem von allergrößter Wichtigkeit für die Beantwortung vieler hierhergehörigen Fragen, so für die Art der Zellen, welche im transplantierten Stück an der weiteren Neubildung teilnehmen, welche Zellen in dem überimpften Stück degenerieren und welche nicht, auf welche Weise ein Epitheliom in ein Sarkom umgewandelt werden kann, wie man in Versuchen ein Carcinoma mixtum erhält, wie der Übergang von einer Mischgeschwulst zu einem einfachen Krebs stattfindet, wie die natürliche oder künstliche Immunität gegen die Zellen der Neubildung zustande kommt, wie man nach Einspritzung normaler Gewebe eine Immunität gegen die Neubildung erreichen kann, und vieles mehr, alles Fragen von besonderem Interesse, man sieht, wie die Metastasen beim Menschen entstehen müssen, wie die feinste Struktur der Metastase vollständig von dem Primärtumor verschieden wird, sie zeigt, wie die unwiderlegliche Theorie des Parasitismus für den Krebs eine Notwendigkeit ist, weil die Entstehung der Neubildungen erklärt werden könnte, und sie offenbart gleichzeitig, wieviel bei den verschiedenen Tieren nach Injektion von Blastomyzeten und deren Toxinen sich entwickeln kann.

Bezüglich der Immunität nach der Injektion neoplastischen Gewebes wäre es, wenn man von einen „quid vivum“ absehen will, dessen Antigen sich mit den normalen Zellen eines lebenden Organismus verbindet und sie in anaplastische umwandelt, unverständlich, warum Tiere, die gegen die erste Transplantation von Tumorzellen refraktär waren, sich auch gegenüber der zweiten Impfung ebenso verhalten sollten, mit anderen Worten: sie müßten gegen die Wirkung der Krebszellen immun sein. Diese Tiere mußten die Immunität erlangt haben nach Bildung von Antikörpern in ihrem eigenen Organismus. Sie waren nach der Injektion

karzinomatöser Gewebe entstanden, in welchen ein vom „quid vivum“, das für das Karzinom charakteristisch ist, ausgehendes Antigen vorhanden war.

Die der Injektion normalen Gewebes folgende Immunität zerstört nicht, sondern verstärkt die Auffassung der parasitären Tumorentstehung.

Wenn man Blut, Gewebe oder normale Organe Tieren derselben Art einspritzt, so erhält man eine Immunität gegen die Krebs transplantationen. Das ist nach meiner Ansicht der schlagendste Beweis von der Notwendigkeit der parasitären Lehre, weil dadurch die Ätiologie des Krebses erklärt wird. Alle Zellen des Organismus sind mit einer immunisierenden Kraft höheren oder geringeren Grades ausgestattet, im Blutserum des Menschen wie einiger höheren Wirbeltiere ist die Anwesenheit einer oder mehrerer Antitoxine gegen verschiedene Infektionen nachgewiesen, ohne, daß jemals Infektionen mit Mikroorganismen, welche diese Antitoxine schaffenden Krankheiten hervorrufen, auftreten. Daher ist es ganz natürlich anzunehmen, es stehe nicht außerhalb der gewöhnlichen Vorgänge, wenn von normalen Zellen einer bestimmten Tierart, die in Emulsion Tieren derselben Art eingeprikt werden, eine Immunität gegen die darauffolgende Transplantation von Krebsgewebe erzeugt wird. Ich halte mich daher für berechtigt, folgende Leitsätze aufzustellen:

1. Es können im Blutserum, in der Milch und in Gewebszellen des Menschen und anderer Wirbeltiere spezifische Antitoxine, eins oder mehrere, bei voller Gesundheit des Individuums, vorhanden sein, ohne daß jemals die spezifische Infektionskrankheit durchgemacht wurde, gegen deren Mikroorganismen die spezifischen Antitoxine sich gebildet haben. Ebenso ist es verständlich, daß im Blut und in normalem Gewebe Antikörper gefunden werden können, welche gegen Tumorzellen immunisieren, ohne daß jemals eine Neubildung dieser Art vorausgegangen war. Man wird sagen, die Antikörper haben vielleicht eine andere Herkunft.

2. Man kann die Antikörper herleiten von einer verborgen gebliebenen oder vom Individuum nicht bemerkten Infektion, oder von Mikroben, die in Lymphdrüsen oder anderen Organen oder Geweben versteckt blieben, einem latenten Parasitismus, welcher Toxine abscheidend, auch ohne Schaden für den Wirt, die Bildung von Antikörpern seitens desselben Wirtes anregen konnte. Ebenso verhält es sich mit den Antikörpern im Blut und in Geweben gegen die Krebszellen, man kann das damit erklären, daß man annimmt, es sitzen zwischen den normalen Gewebszellen besondere Keimzellen, von deren Wirkung der größte Teil der Karzinome hergeleitet werden kann. Ohne die spezifische Krankheit hervorzurufen, haben sie dennoch im unaufhörlichen Kampf mit den Schutzkräften des Organismus nach Beseitigung der Antigene, die sich mit den Rezeptoren der Wirtszellen vereinigen, die Bildung von Antikörpern hervorgerufen, welche spezifisch gegen die Zellen der Neubildung wirksam sind.

Im selben Handbuch steht in bezug auf die Immunität gegen Krebszellen, die nach Einpflanzung von Krebszellen folgt:

„Alles dieses bringt keine Schwächung der parasitären Theorie, weil die Immunität nicht abhängig sein kann von einer Wirkung, die die Zelle als Zelle ausübt, sondern von einer Wirkung der Zelle, deren Leib irgendeine spezifische Substanz enthielt, man nahm deswegen ein Antigen parasitärer Art an und in Übereinstimmung hiermit seine Herkunft von einer Stelle, die nichts mit dem tierischen Organismus zu tun hat. Ich stellte daher folgende Leitsätze auf:

1. Wenn die Tumorzellen der Maus, Ratte oder sonstiger Versuchstiere 24 Stunden bei 37° gehalten und darauf transplantiert werden, so können sie keine Tochtergeschwulst mehr hervorrufen, weil die verlängerte Temperaturerhöhung die Lebensfähigkeit der Zelle zerstört und damit

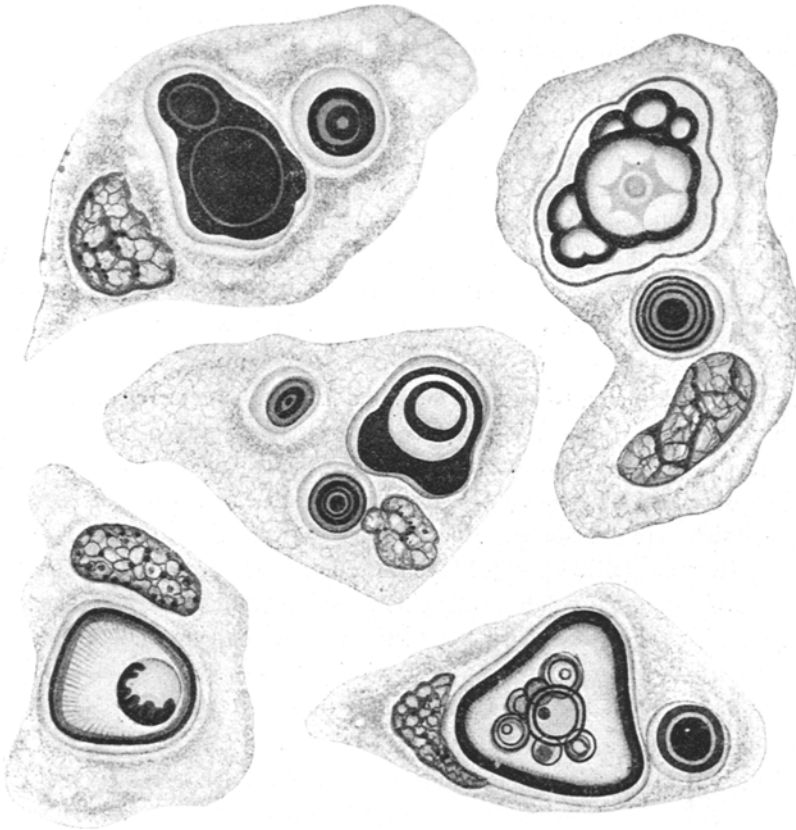


Fig. 1.

auch das Antigen, das im Innern der Zelle enthalten war. Es ist ja bekannt, daß erhöhte Temperatur bei längerer Dauer die Virulenz des Antigens schwächt oder ganz aufhebt.

2. Krebszellen, 2 Jahre in Glycerin bei 8—12° unter Null gehalten, sind imstande, nach Transplantation sich zu vermehren und Neubildungen gleicher Art zu erzeugen, denn die niedrige Temperatur schadet dem Antigen nicht. Das Virus hält sich bei niedriger Temperatur in Glycerin sehr lange Zeit, ohne sich zu verändern.

3. Krebszellen, die nach der Transplantation neue Karzinome bilden sollen, dürfen weder physikalischen noch chemischen Einwirkungen unterworfen werden, die das Antigen zerstören können.

4. Wenn Krebszellen, in den Blutstrom geimpft, selbst dort zerstört werden, so kommt

nichtsdestoweniger die Immunität zustande, weil bei Auflösung der Zelle das Antigen nicht gleichzeitig mitzerstört wird, sondern, gewissermaßen in Freiheit gesetzt, sich mit seinen haptophoren Gruppen an die Rezeptoren der Tierzellen verankert und so dem Tier die Immunität bringt.

5. Einige Forscher haben gesehen: wenn sie Toxine von pathogenen Blastomyzeten auf Ratten oder Mäuse übertrugen und bei diesen Tieren echte Tumoren hervorriefen, die den Spontantumoren dieser Tiere analog waren, daß nach Transplantation dieser Tumoren auf Tiere gleicher

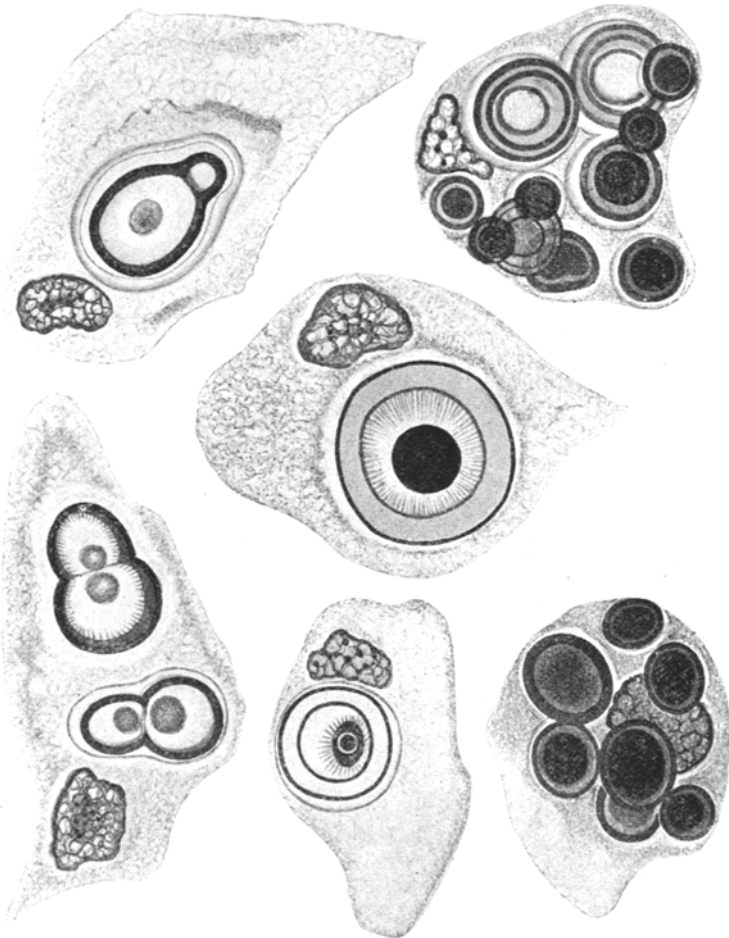


Fig. 2.

Art Tochtergeschwülste entstanden, die den Muttergeschwülsten gleich waren, das beweist unzweifelhaft, daß in den Spontankrebsen der Maus und Ratte ein parasitäres Antigen vorhanden ist, infolgedessen gedeihen in der Mehrzahl der Fälle die transplantierten Zellen, sie machen einen neuen Krebs, der dem ursprünglichen gleich ist, aber auch ausnahmsweise einen Krebs, der von dem primären verschieden ist.“

Ich nehme daher an, daß alle wichtigen Ergebnisse der Tumorübertragung von Tier zu Tier, fern die Auffassung zu schwächen, vielmehr den parasitären Ursprung der Karzinome als notwendige Folge ergeben.

Unter solchen Voraussetzungen ergibt sich von selbst die Frage, in welche Gruppe der bis heute bekannten Parasiten müßte das „quid vivum“ gestellt werden, welches, wie gesagt, von verschiedenen Forschern für den Erreger des menschlichen Krebses gehalten wird. Sie meinen, die blastomatösen Neubildungen kommen durch Infektion mit Parasiten zustande. Nach dem heutigen Stand unserer Wissenschaft kann man drei Gruppen aufstellen, in welche die Forscher eingeteilt werden:

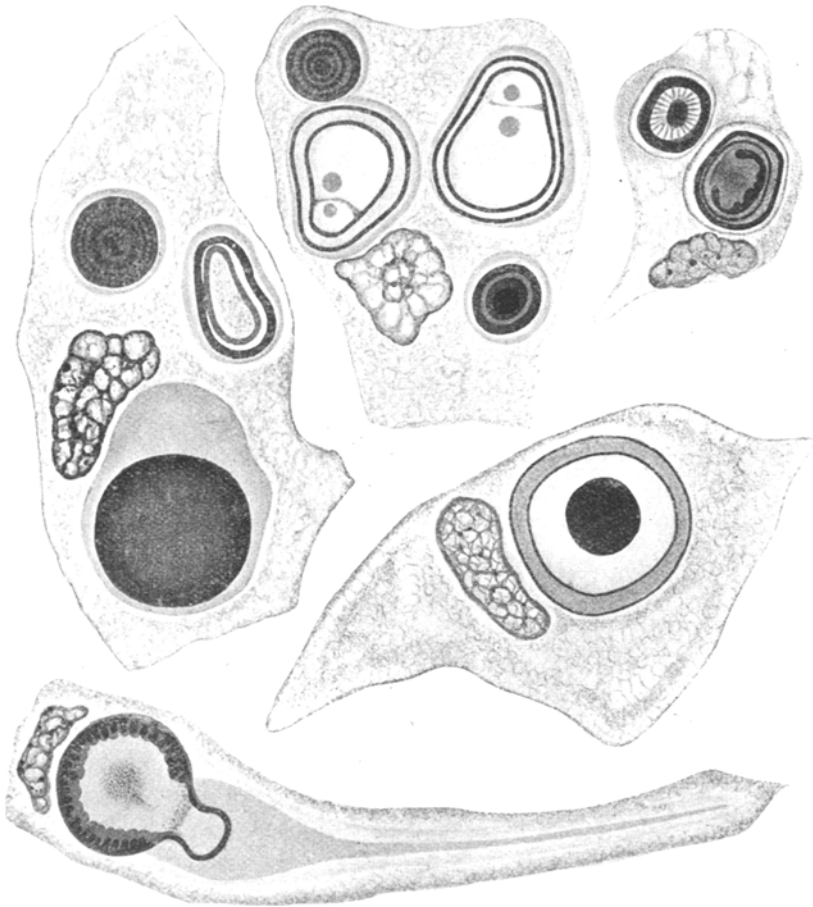


Fig. 3.

1. diejenigen, welche ohne Diskussion die parasitäre Herkunft jeder malignen Neubildung in jedem Falle für gegeben ansehen, sie meinen, daß der die Entstehung des Tumors auslösende Faktor noch nicht bekannt ist;
2. diejenigen, welche überzeugt sind, daß die erste und wesentliche Ursache für die Gewächse ausschließlich Blastomyzeten und deren Toxine sind;
3. solche, welche glauben, daß als Erreger der Geschwülste außer den Blastomyzeten und deren Toxinen auch andere Parasiten und Toxine, noch gänzlich unbekannter Art, in Betracht kommen.

Zur ersten Gruppe, die ich die „Stützen“ nennen möchte, gehört der größte Teil der Forscher, zur zweiten Gruppe, den „Exklusivisten“ Sanfelice, Leopold, Rossi Doria, Binaghi u. a., zur dritten, die man als „Eklektiker“ bezeichnen könnte, gehört, soweit ich weiß nur einer, ich allein.

Im 2. Bande meines Handbuchs habe ich gesagt, daß bei der Geschwulst-entstehung die Blastomyzeten und deren Toxine eine Hauptrolle spielen, aber hinzugefügt, daß es meine unerschütterliche Überzeugung ist, sie ist von den

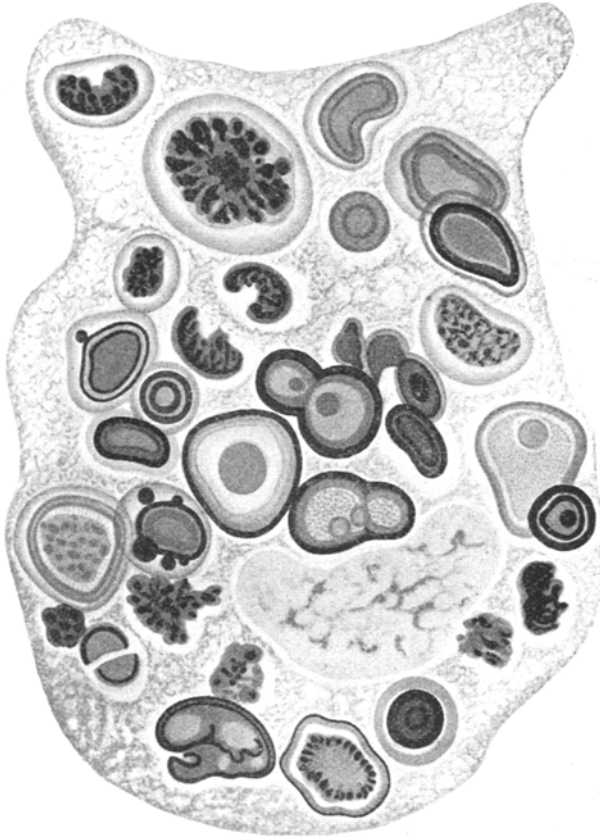


Fig. 4.

Symptomen und der Therapie dieser einzigartigen Infektionen oder Entzündungen abhängig, daß die Ursache des Krebses nicht von einer Parasitenart und ihren Toxinen abhängt, sondern von mehr Arten, in anderen Worten, daß der Ursprung pluriparasitär und pluritoxinisch ist.

Nach dieser allgemeinen Einleitung komme ich nun zu den Experimenten und Untersuchungen, welche die Ätiologie des Krebses als zweifellos parasitär erkennen lassen.

Zuerst hat 1890 Russell in Edinburgh die Aufmerksamkeit auf die Anwesenheit von gewissen Parasiten im Gewebe maligner Neubildungen des Menschen gelenkt, er versicherte, daß

diese wahrscheinlich die Ursache des Krebses wären. Zu einer wirklichen Lehre wurde diese Anschauung 1894 durch B u s s e erhoben, der angab, es sei ihm zuerst eine Reinkultur der Parasiten eines menschlichen Sarkoms gelungen, L a s s a r stellte sie in die Gruppe der Blastomyzeten, B u s s e nannte sie deswegen „*Saccharomyces hominis*“.

Drei Phasen mußte die Lehre bis auf den heutigen Tag durchlaufen:

1. Beginn und Aufbau der Theorie,
2. Ausbau und Entwicklung,
3. Auflösung oder Beweis.

Die erste und zweite Phase sind begründet auf histologische Untersuchungen und Versuche, die Blastomyzeten des Krebses von Menschen, höheren Wirbeltieren oder von Tumoren zu isolieren, die alle Eigenschaften des menschlichen Krebses hätten und durch Impfung mit Blastomyzetenkulturen auf verschiedene Tiere entstanden waren, die dritte Phase stützt sich auf die Entstehung wahrer Krebse bei verschiedenen Tieren nach Injektion von Blastomyzetenexotoxinen allein oder zusammen mit Blastomyzetenendotoxinen.

Die erste Phase ist in der B u s s e -schen Arbeit ganz zusammengefaßt, er hat das Verdienst, zuerst die Blastomyzeten isoliert und damit Versuche an verschiedenen Tieren angestellt zu haben, er benutzte ein Tibiasarkom einer Frau, später hat er sich selbst dieses Verdienst geschmälert, er bezeichnete den zuerst als sarkomatös beschriebenen Prozeß als chronische subperiostale Entzündung der Tibia und fügte hinzu, die Kranke wäre an chronischer Pyämie gestorben, bevor eine allgemeine Sarkomatose sich hätte ausbreiten können, wie sie wahrscheinlich getan hätte.

Trotz solcher Widersprüche ist es unleugbar, daß die Arbeit Busses den größten Einfluß auf die weitere Entwicklung der Blastomyzeten-theorie gehabt hat, es ist eine gerechte Würdigung dieser Arbeit, wenn ich sage, daß die erste Phase vollständig in der Arbeit Busses enthalten ist.

Die zweite Phase umfaßt histologische Untersuchungen, Einimpfung auf verschiedene Tiere mit lebenden Blastomyzetenkulturen, die Arbeiten von Maffucci und Serlio, Sanfelice, Corselli und Frisco, Leopold, Plinus, Wlaeff, Binaghi, Roncali u. a. m. enthalten. Maffucci und Serlio haben das unzweifelhafte Verdienst, als Erste experimentell wahres Geschwulstgewebe erzeugt zu haben, sie haben ferner den Wert der Blastomyzeten-toxine für die Krebserzeugung genau bestimmt. Mit einem pathogenen Blastomyzeten, den sie wegen seiner Eigenschaften „*Saccharomyces niger*“ nannten, brachten sie, nachdem sie ihn von einem Meerschweinchen isoliert hatten, bei anderen in der Lunge Veränderungen von

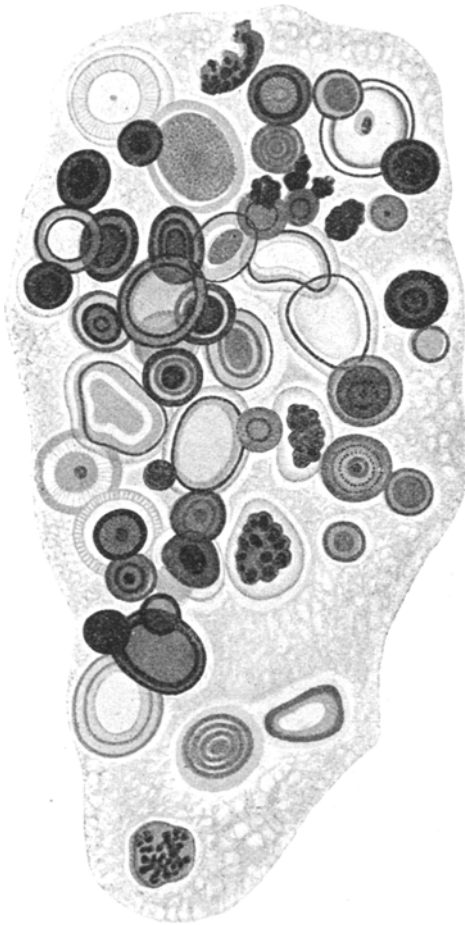


Fig. 5.

geschwulstartiger Natur hervor, bei Hunden in der Niere Knoten, von großen Epithelmassen zusammengesetzt, analog den im Medullärkrebs dieser Organe beobachteten, es waren dicke Harnkanälchen da, vollgestopft und erweitert von Epithelzapfen, die allmählich eine regellose Struktur zeigten und ohne scharfe Grenze ins Nierenparenchym übergingen. Viele dieser Zellen enthielten Blastomyzeten.

Maffucci und Serlio schlossen auf Grund solcher Befunde, daß infolge der Impfung mit pathogenen Blastomyzeten sich ein Prozeß entwickelt, der trotz Zugrundegehens der injizierten

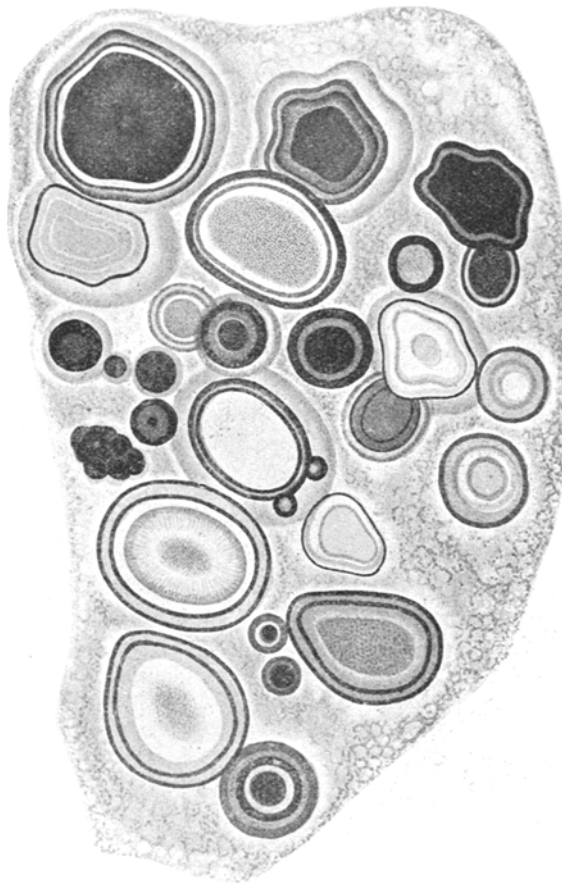


Fig. 6.

Blastomyzeten sich weiterbilden könnte. Die große Bedeutung einer solchen Anschauung kann keinem entgehen. Sie nahmen an, ein pathologischer Prozeß könnte sich trotz Zerstörung der Parasiten, die ihn hervorgerufen hatten, weiterentwickeln wegen der Antigene, die mit den anaplastisch gewordenen Zellen verbunden waren und sie zu weiterem atypischen schrankenlosen Wachstum anhielten.

Die Anaplasie der Zellen, durch biochemische Veränderungen ihres Protoplasmas infolge Wirkung der Blastomyzeten-Antigene hervorgebracht, regt die Zellen des Wirtes an, in eine Wucherung zu geraten, die immer weiter geht, atypisch wird, die krebsige Bildung darstellt. Diese Anschauung konnte man nach den ersten Arbeiten von Maffucci und Serlio haben. Später

hoben sie selbst durch Einwände und gegenteilige Beobachtungen die Wichtigkeit des ätiologischen Einflusses der Blastomyzeten auf, dagegen stellten die Arbeiten von Busse, Sternberg, Bonome, Galeotti und Sentimalli fest, daß es ein Irrtum sei, wenn man annimmt, der Krebs könnte niemals parasitären Ursprung haben.

Die Arbeiten gehen auf das Jahr 1895 zurück. Sanfelice und ich haben als Ursache des Krebses, wenn auch nicht als einzige, die Blastomyzeten nachgewiesen. Roswell-Park in Buffalo sagte in seinem Bericht über die Beziehungen zwischen Blastomyzeten und Karzinom auf dem amerikanischen Chirurgenkongreß 1898 folgendes: „Die Arbeit der Italiener ist in dieser

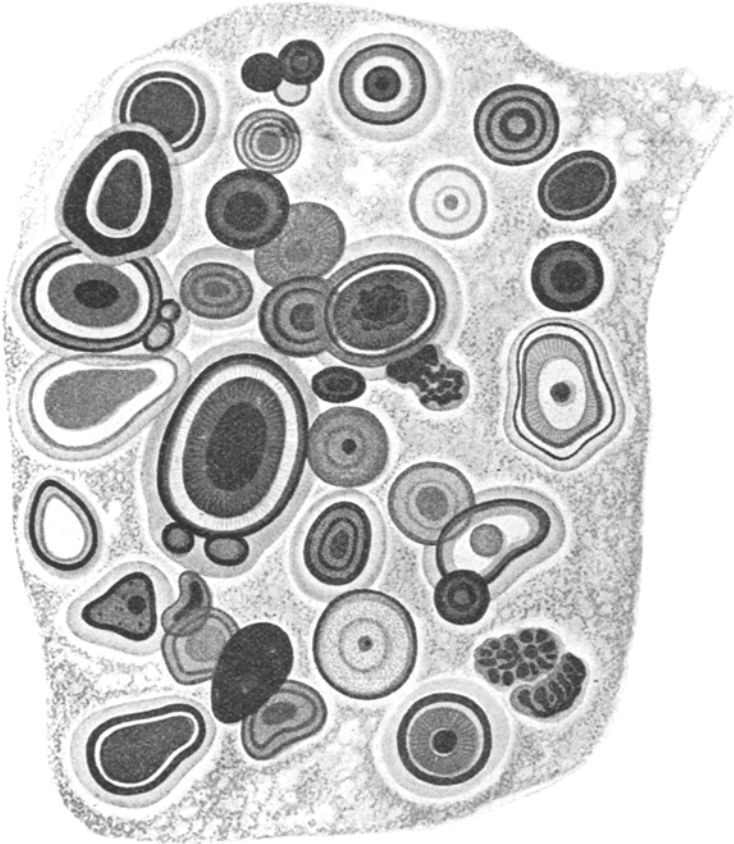


Fig. 7.

Beziehung ziemlich glaubwürdig und augenscheinlich sehr überzeugend. Das meiste ist von Sanfelice in Cagliari und von Roncaldi in Rom geleistet worden. Die erste Arbeit von Sanfelice erschien im Januar 1895, die zweite einen Monat später. Diesen beiden Männern schulden wir viel von dem, was ich vorgetragen habe.“

Roswell-Park hat durch seinen Einfluß und durch seine wissenschaftlichen Forschungen das „State Institute for the Study of malignant disease“ im Staat New York begründet, es ist das erste Institut der Welt, das sich ausschließlich mit der Krebskrankheit und allen dahin gehörigen Fragen beschäftigt. Roswell-Park spricht sich mit überzeugender Kraft für die parasitäre Theorie aus, die Parasiten wären zwar noch unbekannt, nichtsdestoweniger wäre

es außer Zweifel, daß die Blastomyzeten und ihre Toxine als wahre ätiologische Faktoren für die malignen Neubildungen in Betracht kämen, wenn auch vielleicht nicht als die einzigen, auch andere Parasiten und Toxine würden möglicherweise in nicht zu weiter Zukunft als Krebserreger erkannt werden.

In einer vorläufigen Mitteilung im Januar 1895 berichtet Sanfelice, daß die Isolierung von Blastomyzeten aus dem Saft gewisser Früchte gelungen sei, bei der Untersuchung auf ihre pathogene Wirkung fand er, daß Meerschweinchen, nach etwa 30 Tagen getötet, zahlreiche Knoten wie nach Tuberkulininjektionen in verschiedenen Organen zeigten. Die Wirkung der Parasiten bestand nicht so sehr in histologischen Veränderungen, als in Umwandlungen der Parasiten selbst

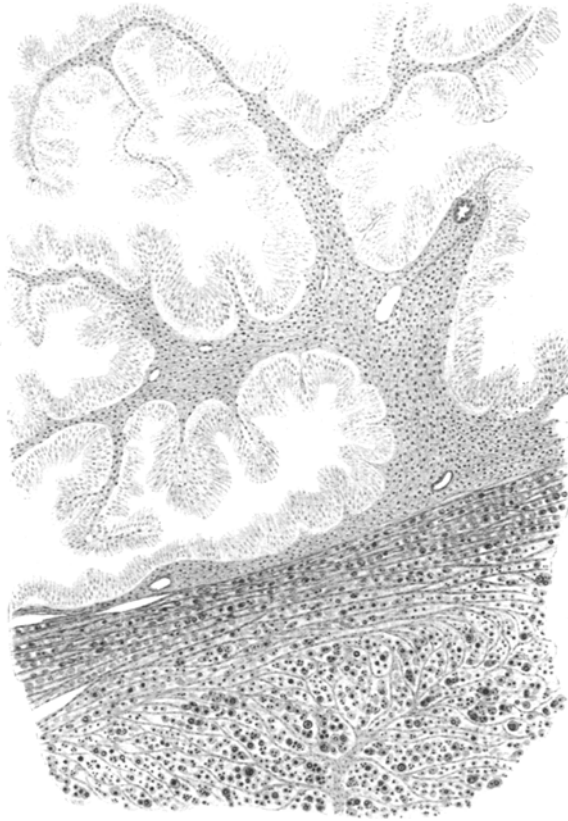


Fig. 8.

in den Meerschweinchenorganen. Sie wurden den von verschiedenen Forschern beschriebenen Zelleinschlüssen sehr ähnlich, die im Protoplasma der Zellen karzinomatöser Gewebe des Menschen gefunden werden.

Im Februar, etwa 20 Tage nach dieser Veröffentlichung, beschrieb ich Blastomyzeten, die ich in außerordentlich großer Zahl in einem Sarkoadenokarzinom des Eierstocks gefunden hatte. Mit spezifischen Färbungen, chemischen Reaktionen und vergleichend anatomischen Untersuchungen habe ich nachweisen können, daß die von mir gefundenen Parasiten mit den Blastomyzeten identisch sind, welche man bei Tieren, die mit Reinkulturen solcher Parasiten geimpft sind, antrifft, aber nicht mit jenen Einschlüssen, die man in den Zellen der Epitheliome und Sarkome häufig von den verschiedensten Forschern abgebildet und beschrieben findet. Deswegen schloß

ich, daß sehr wahrscheinlich der Ursprung der Adenokarzinome des Ovariums, ebenso verschiedener Epitheliome und Sarkome mit sehr raschem Verlauf blastomyzetischer Natur wäre, und daß die Forscher, die „Krebskörper“ im Innern von Tumorzellen beschrieben hatten, Blastomyzeten, nicht Kokzidien gesehen haben mußten. Ich setzte auseinander, wie es möglich wäre, daß durch den Reiz verschiedener Arten Blastomyzeten aus dem Bindegewebe Bindegewebsgeschwülste, aus dem Epithel Epitheliome hervorgehen könnten, ich sprach mich hiermit für die ätiologische Einheit der Sarkome und Epitheliome aus, später bewies ich dies durch Versuche an Tieren.

In derselben Abhandlung sagte ich gelegentlich der Feststellung der Formengleichheit meiner Blastomyzeten und der von verschiedenen Forschern bei Tumoren gefundenen und für Kokzidien

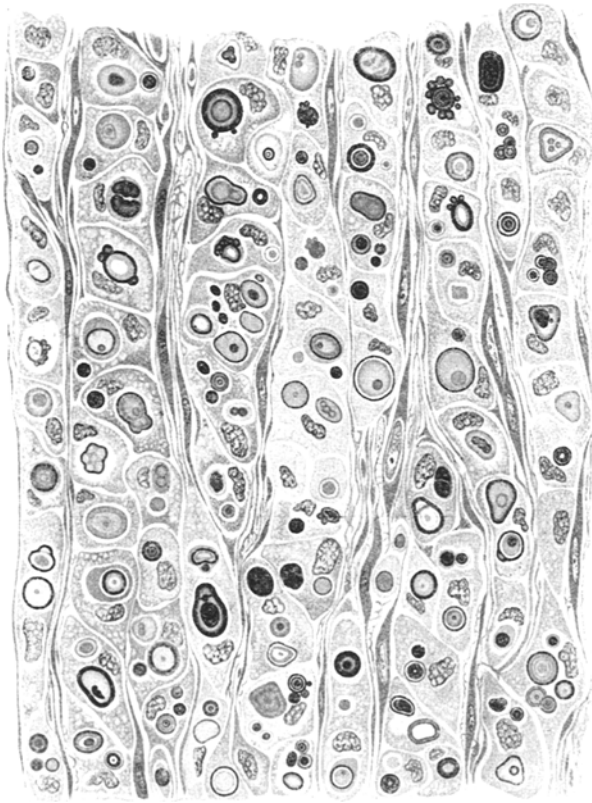


Fig. 9.

gehaltenen Parasiten: Zweifellos haben alle genuine Parasiten gesehen, aber diesen ist bei der Klassifikation im Tierreich eine falsche Stelle angewiesen worden. Obwohl der größte Teil der Beobachter Blastomyzeten gesehen hat, hat er sich, von falschen Voraussetzungen irregeführt, verleiten lassen, in ihnen Sporozoen zu finden, ein Irrtum, der bis heute die unerschöpfliche Quelle fortwährender Fehler bei der Untersuchung des Parasitismus des Krebses ist. Um den Beweis zu bringen, daß es wirklich Sporozoen wären, suchten alle nach Sporen; sie konnten sie aber nicht finden, weil sie nicht vorhanden waren; verschiedene Degenerationsprodukte granulärer und hyaliner Art im Kern und Zelleib wurden deswegen mit einem Namen versehen und den Sporozoen zugerechnet.

Überrascht von der überreichen Menge und den verschiedenen Formen der Blastomyzeten, die in Zellen des sarkomatösen Anteils des Eierstocktumors lagen (Textfig. 1—10), in einer Anzahl, die den Fall aus der Reihe der seltenen Befunde heraushebt und ihn zu einem einzigartigen macht, begann ich eine systematische Untersuchung der Blastomyzeten vorzunehmen. Ich untersuchte alle in der Chirurgischen Klinik in Rom exstirpierten Karzinome und konnte die Gewißheit

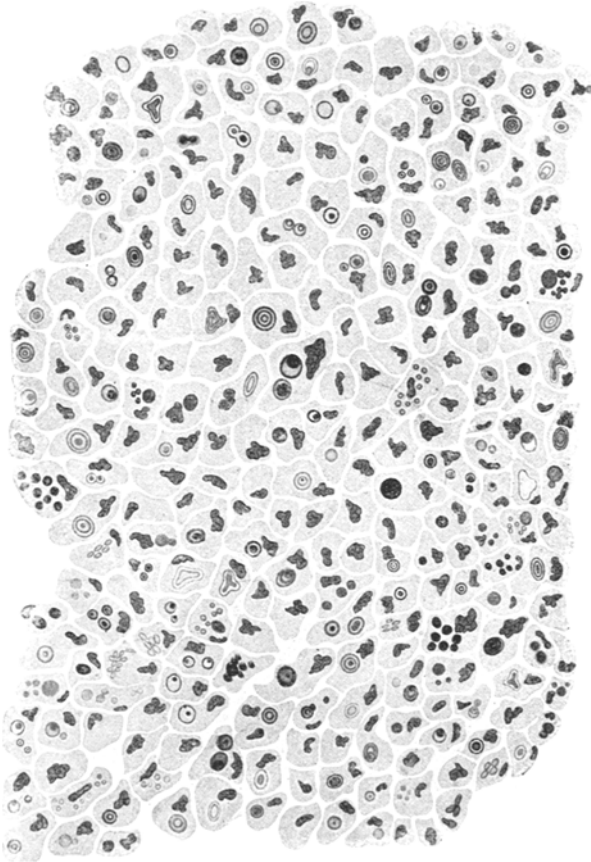


Fig. 10.

erlangen, daß die Parasiten, wenn auch in geringerer Zahl als im ersten Fall, so doch in der Mehrzahl der Fälle deutlich nachzuweisen waren. Ich benutzte die von mir ausgearbeiteten Färbungen sowie die Gramsche, die nach meiner Ansicht die Parasiten im Gewebe am besten zur Darstellung bringt.

So gelang es mir, die Blastomyzeten nicht nur in anderen Eierstockskrebsen, sondern auch anderweit nachzuweisen, in zahlreichen Epitheliomen adenomatösen Charakters, in vielen Plattenepithelkrebsen, Sarkomen, darunter eine Gehirngeschwulst, in zwei Chorioepitheliomen des Uterus, davon eins im Anfang der

Entwicklung; schließlich gelang mir die Züchtung in Reinkultur, ich hatte eine besondere pathogene Art erhalten und nannte sie: *Blastomyces vitrosimile degenerans*, wegen ihrer besonderen Weise zu degenerieren, sowohl in den Geweben des Menschen als auch bei den künstlich im Meerschweinchen erzeugten Geschwülsten (Textfig. 11—12). Diese eigene Art Blastomyzeten erhielt ich aus drei verschiedenen menschlichen Karzinomen: einem Plattenepithelkrebs der Zunge, einer Achseldrüsenmetastase eines Mammasarkoms und von einem Adenokarzinom des Colon transversum und descendens, das diffus ins große Netz

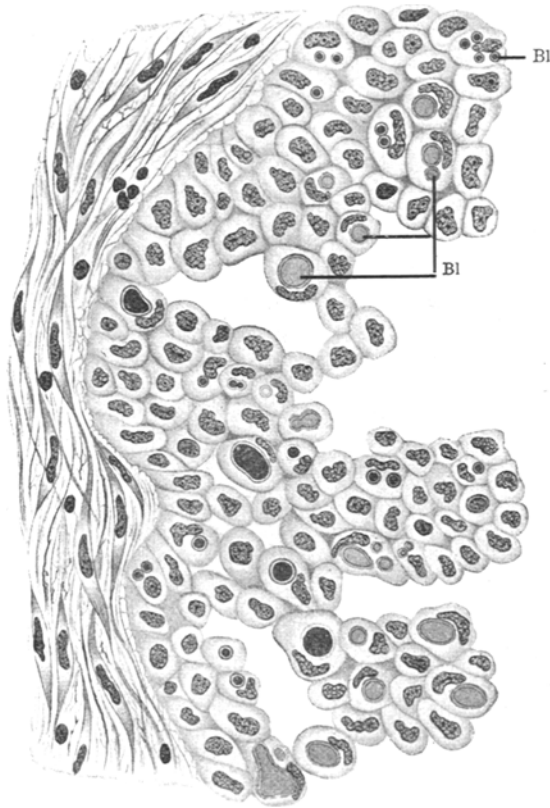


Fig. 11. Bl = Blastomyzeten; an einzelnen Stellen bezeichnet.

und Mesenterium eingewachsen war. Daß zufällig aus drei verschiedenen Krebsen dieselbe Parasitenart isoliert werden konnte, war ein Beweis für die von mir in der ersten Veröffentlichung ausgesprochene Ansicht, daß dieselben Parasiten, je nachdem sie auf Bindegewebe oder Epithel einen Reiz ausübten, die Binde-substanzgeschwülste und die Epitheliome hervorrufen könnten. Die weiteren Forschungen befestigten noch meine Anschauungen.

Die mikroskopischen Präparate ließen stets die Blastomyzeten erkennen, nicht nur in den Epithelzellen der primären Geschwulst, sondern in einem anderen Fall, auch in den Metastasen. Sehr wichtig, damals mich überraschend, heute leicht erklärbar ist die Tatsache, daß bei Adeno-

karzinomen die Metastasen anders gebaut erscheinen als das primäre Karzinom. Sie schienen vielmehr aus Bindegewebe zusammengesetzt zu sein, denn aus Epithelzellen.

Es handelt sich also um eine Metastase, die durch indirekte Infektion von der Tumorzelle sich gebildet hatte; denn in diesem Falle waren die Metastasen nicht das Ergebnis der Vervielfältigung abgesprengter Zellen, sondern das Produkt einer Wucherung von Gewebe, mit dem die Zellen in Berührung gekommen waren, Gewebe, welches infolge der Blastomyzetenwirkung anaplastisch geworden war. Die Parasiten saßen in abgestoßenen Zellen des primären Tumors, sie hatten sich infolge Zugrundegehens der Tumorzellen freigemacht. So läßt sich das Verhalten des Eierstocktumors erklären, seine Metastasen hatten einen anderen Bau und bestanden mehr aus Bindegewebe als aus Epithelzellen.

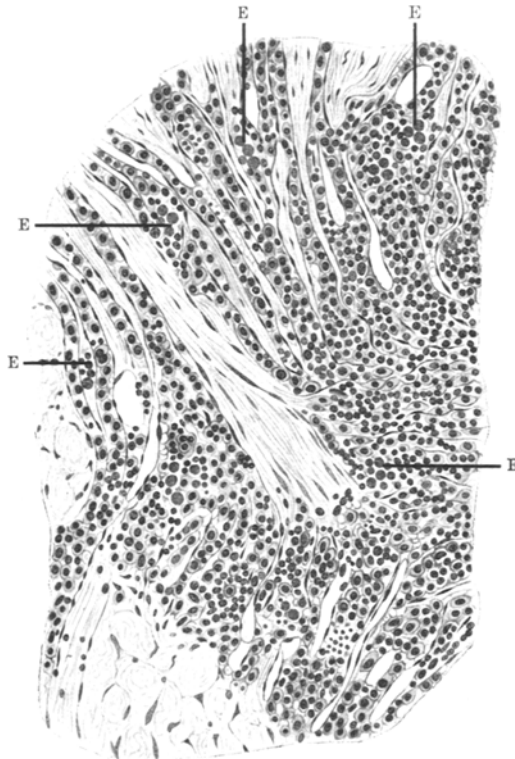


Fig. 12. E = Einschlüsse; an einzelnen Stellen bezeichnet.

Dies stimmt mit einer Beobachtung *Bonomes* überein; er hatte einem Hunde in die Schädelhöhle ein Stück menschlichen Gliosarkoms, das viele Blastomyzeten enthielt, eingepflanzt; es entstand bei dem Tier ein Fibrosarkom im Gehirn, also eine Neubildung, die ein von der primären, zur Impfung benutzten Geschwulst abweichendes Gewebe hatte. Ähnliches berichten *Ehrlich* und *Apolant*, *Haaland*, *Lewin*, *Loeb* usw. bei Übertragung von Krebsgewebe von Tier auf Tier derselben Art bezüglich der Umwandlung von Epitheliomen in Sarkome.

In diesen Fällen vermehren sich die übertragenen Zellen nicht, sondern werden durch das Antigen der Parasiten, das sie enthalten, zerstört, die bindegewebigen Zellen werden zu einer anaplastischen Wucherung angeregt. Auf diese Weise entsteht an Stelle eines dem primären Krebs analogen Epithelioms, von dem die Zellen überpflanzt waren, vielmehr eine sarkomatöse Neubildung, die von dem ursprünglichen, zur Überpflanzung benutzten Krebs verschieden ist.

Alle diese Tatsachen brachten mich zu der im Handbuch ausgesprochenen Meinung, daß die Krebsmetastasen auf dreierlei Weise zustande kommen könnten:

1. durch Vervielfältigung der abgestoßenen Zellen, Metastasen, durch spezifische Geschwulstzellen gebildet, der Tochterknoten ist in seinem inneren Bau der primären Geschwulst vollkommen gleich, beim spontanen Menschenkrebs ist dies das häufigste, meist auch bei den Übertragungsversuchen von Maus auf Maus und von Ratte auf Ratte;

2. durch anaplastische Vermehrung der Bindegewebszellen an der Stelle, wo die Tumorzellen sich auf ihrer Wanderung aufgehalten hatten, und darauffolgende krebsige Wucherung der genannten Bindegewebszellen, Metastasen durch direkte Infektion mit Tumorzellen; in diesem Falle hat das sekundäre Karzinom einen anderen Bau als das primäre; hierhin gehören die Mitteilungen von Hart und Schmorl beim Menschen sowie die vielen Transplantationsergebnisse bei Tieren von Ehrlich und Apolant, Menetrier, Lewin, Haaland, Loeb usw.;

3. durch karzinomatöse Umwandlung der Bindegewebszellen an den Stellen, wo die Tumorzellen mit den in ihnen enthaltenen Parasiten hingekommen waren, Metastasen durch indirekte Infektion der Tumorzellen, in solchen Fällen zeigt das sekundäre Karzinom einen histologischen Bau, der vollständig von dem der primären Geschwulst verschieden ist, hierhin gehören die vorher erwähnten Fälle von Bonome, Roncali.

In den folgenden Arbeiten über Epitheliome und über Sarkome habe ich den Irrtum der Forscher nachgewiesen, die die in Tumorzellen eingeschlossenen Blastomyzeten für Degenerationsprodukte des Kerns oder Protoplasmas hielten, denn diese Einschlüsse leisteten der Einwirkung von konzentrierten Kali- und Natronlösungen, ebenso 50 prozentigen Salpeter- und Salzsäurelösungen Widerstand, während die Gewebe, in denen sie enthalten waren, zerstört wurden. Ich sagte ferner, daß die Blastomyzeten fast stets in den malignen Neubildungen anzutreffen sind, sofern man sie zu sehen verstand und die Geduld hatte, systematisch nach ihnen zu suchen. Plimmer trat dieser Ansicht im weitesten Umfange mit histologischen Untersuchungen bei, Leopold mit Kulturversuchen. Die Blastomyzeten sitzen stets beim Menschen und bei den höheren Wirbeltieren in den jüngsten Teilen oder von der Neubildung infiltrierten Stellen, niemals in alten oder degenerierten Geschwulstmassen, analog den früher gemachten Beobachtungen über die Kokzidien (Foà, Soudakewitsch, Rufler und Plimmer usw.), Umstände, die einerseits beweisen, daß Blastomyzeten und Neubildungen im Verhältnis von Ursache und Wirkung zueinander stehen, andererseits, daß es kein zufälliger Befund sein kann.

An anderer Stelle zeigte ich die besondere Art der Blastomyzeten, in den Krebsen des Menschen unter der Form von stark lichtbrechenden Massen zu degenerieren.

Ich glaubte, daß die Herkunft dieser Massen dadurch zu erklären sei, daß die Blastomyzeten stark anschwellen, die Färbbarkeit durch Zerstörung des Protoplasmas verlieren, das glasige Aussehen durch Ablagerung von Kalksalzen annehmen und schließlich rundliche Körper verschiedener Größe bilden mit feinsten konzentrischen Linien, oft sehr regelmäßig und symmetrisch gezeichnet. Oder aber Kalksalze lagern sich in den Blastomyzeten ab, sehr wahrscheinlich Kalziumsulfat, dadurch entsteht das glasartige Lichtbrechungsvermögen, so entstehen verschiedene Größen und Formen, in denen regelmäßige oder ungeordnete konzentrische Linien und Zwischenräume liegen, bisweilen netzförmig verteilt. Diese glasähnlich das Licht brechende Substanz wurde experimentell bei Tieren durch den *Saccharomyces lithogenes* (Sanfelice) oder bei meinen Versuchen mit dem *Blastomyces vitreo-simile degenerans* dargestellt.

Gleichzeitig mit meinen Forschungen über die Blastomyzetenätiologie des Krebses setzte Sanfelice seine Versuche mit dem *Saccharomyces neoformans* fort an Meerschweinchen, Mäusen, weißen Ratten, Kaninchen, Hunden und Hühnern und über die Wirkung des *Saccharomyces lithogenes* an Meerschweinchen, seine Arbeiten und Mitteilungen erschienen zur selben Zeit wie meine.

Die mit *Saccharomyces lithogenes* geimpften Meerschweinchen, der Pilz war von einem

Rinderkarzinom isoliert, starben nach 50 bis 60 Tagen, es fanden sich vergrößerte Lymphdrüsen, Knoten im Mesenterium und Hepatisation der Lungen.

Die Verteilung der Parasiten ist fast genau so wie die des *Saccharomyces neoformans*, der einzige Unterschied besteht in der Zahl der Pilze, in der Reaktion eines Teils der Gewebszellen und in dem Vorhandensein von glasartig das Licht brechenden verkalkten Blastomyzeten. Die Gewebsreaktion war beträchtlich, die neugebildeten Zellen hatten denselben Bau wie die alten, eine sogenannte entzündliche Reaktion fand sich nicht vor.

Der auf verschiedenem Wege den Meerschweinchen eingepfote *Saccharomyces neoformans* verursachte eine allgemeine, gegen den 30. Tag tödliche Infektion, die mit Knötchenbildung einherging, diese setzten sich mehr aus den eingeführten Parasiten als aus gewucherten Zellen zusammen. Bei Vergleichen der Blastomyzetenwirkung auf Mäuse, Meerschweinchen, weiße Ratten, Kaninchen fand ich, daß die Mäuse der Infektion den geringsten Widerstand leisten. Deswegen zeigten sie stärkere Veränderungen, denn sie starben nach einer größeren Zahl von Tagen; die weißen Ratten und Kaninchen, weniger empfängliche Tierarten, enthielten weniger Parasiten, aber stärkere Gewebsreaktionen.

Vollständig verschieden hiervon war der Versuch mit dem *Saccharomyces neoformans* bei Überimpfung in die Mamille zweier Hunde und in den Kamm dreier Hähne. Sanfelice fand hier eine starke Reaktion neugebildeten Gewebes bei absoluter Spärlichkeit der überimpften Parasiten. Während sie aus den Geweben der Meerschweinchen mit Leichtigkeit zurückzuerhalten waren und in Reinkulturen sich wieder züchten ließen, konnten sie vom Hund und Hahn nicht wieder erhalten werden. Deswegen wurden der Blastomyzeten-theorie Einwände gemacht, wir werden darauf bei Besprechung der Umwandlung der Blastomyzeten in Russel'sche Körperchen zurückkommen.

Der erste Hund erhielt neben der hinteren Mamille subkutan ins Bindegewebe Reinkulturen von *Saccharomyces neoformans* eingepfot, 3½ Monate später ging er kachektisch ein. Bei der Sektion fand sich eine unscharf begrenzte grauweiße Neubildung, die sich in das periglanduläre Bindegewebe und zwischen die Drüsenläppchen fortsetzte, die perimammären, mesaraischen und inguinalen Lymphdrüsen und Noduli an der Oberfläche von Nieren und Milz waren vergrößert. Die mikroskopische Untersuchung ließ den endotheliomatösen Bau der Neubildung erkennen.

Beim zweiten Hund, der ebenfalls neben der hinteren Mamille eingepfot war, trat der Tod unter Kachexie nach 10 Monaten ein. Die mikroskopische Untersuchung zeigt die epitheliale Zusammensetzung der Neubildung. In den Lymphdrüsen und Noduli der Organe lagen dieselben zelligen Elemente in gleicher Anordnung wie in der primären Geschwulst, deswegen konnte man hier von wahrer Metastasenbildung sprechen.

Die Prozesse im Hahnenkamm erwiesen sich ebenfalls als Neubildungen. Sanfelice glaubte an Sarkome, weil die Geschwulst aus Bündeln jungen Bindegewebes bestand, inmitten derselben lagen Zellen mit stark färbbarem Kern, scharfer Begrenzung, in Säulen von verschiedener Stärke angeordnet, in diesen lagen wenige Parasiten.

Sanfelice schließt hieraus, daß der *Saccharomyces neoformans* bei Meerschweinchen eine diffuse Infektion mit Knötchenbildung hervorruft, die Knötchen bestanden mehr aus großen Anhäufungen parasitärer Gebilde als aus Gewebszellen, beim Hund und Hahn dagegen entstanden Neubildungen, die den menschlichen Geschwülsten sehr ähnlich waren.

Diese Untersuchungen wurden bestätigt. Binaghi-Aievoli, Rossi-Doria, Kahane usw. beschrieben die in Epitheliomen, Sarkomen, Chorionepitheliomen des Uterus gefundenen Parasiten, sie halten sie für Blastomyzeten und stimmen vollständig der Annahme zu, daß die Blastomyzeten die Ursache der Geschwülste sein können. Ebenso Pianese, Curtis, Corselli und Frisco usw., die aus menschlichem Karzinom Blastomyzeten in Reinkultur züchten konnten.

Die Arbeit Binaghis ist sehr interessant, weil er mittelst chemischer Reaktionen zeigen konnte, daß in 40 Fällen die in Zellen eingeschlossenen Körper, die er für Blastomyzeten hielt,

die Zellulosereaktion gaben. Hiermit ist die Frage beantwortet, ob die Körperchen nicht Degenerationsprodukte der Zellen oder Zellkerne sein könnten. Niemals wird aus einer tierischen Zelle Zellulose, ein Übergang von einer Tierzelle in eine Pflanzenzelle hat niemals stattgefunden und wird nicht stattfinden.

Curtis gelang es, mit Blastomyzeten, die er aus einem Myxosarkom vom Menschen gezüchtet und *Saccharomyces subcutaneus tumefaciens* benannt hatte, beim Kaninchen subkutan sehr umfangreiche Geschwülste hervorzurufen, die histologisch aus Schleimgewebe bestanden. Auf Grund dessen nimmt er eine neue Art von Myxom an, das sogenannte kontagiöse und übertragbare Myxom, welches nach ihm mit der Schleimgewebsgeschwulst bindegewebiger Natur nichts gemein hatte. Wenn auch die Versuche Curtis' die Blastomyzetentheorie stützen, so bin ich doch ein Gegner der Anschauung, daß die Geschwülste auf die Blastomyzeten ursächlich zurückzuführen seien.

Corselli und Frisco sind dagegen Anhänger der Ansicht, daß das Karzinom seinen Ursprung der Infektion oder Entzündung mit Blastomyzeten verdankt. Sie isolierten aus einem Sarkom einer Mesenterialdrüse des Menschen in Reinkultur Blastomyzeten, die sie für Meer-schweinchen, Kaninchen und Hunde als pathogen fanden. In der Bauchhöhle von Hunden erzeugten sie Knötchen in den Mesenterialdrüsen und in den längs der Wirbelsäule und um die Bronchien angeordneten Lymphdrüsen, mikroskopisch konnte in den Knötchen die sarkomatöse Natur nachgewiesen werden.

So stand die Frage über die *Saccharomyzeten* als Ursache der Geschwülste, als 1896 auf dem XI. Kongreß der „Italienischen Gesellschaft für Chirurgie“ ein zusammenfassender Bericht über die Arbeiten der letzten 2 Jahre erschien, ich sagte, nach meiner Überzeugung dürfte ein Zusammenhang zwischen Blastomyzeten und bösartigen Neubildungen nicht geleugnet werden, man könnte ihn sogar beweisen:

1. durch anatomische Untersuchungen, die sich auf die Histologie der Geschwülste erstrecken;
2. durch Isolierung der Fermente, die beim Menschen und den höheren Wirbeltieren von den malignen Geschwülsten gebildet werden, zwecks Untersuchung der biochemischen, anatomischen und pathogenen Eigenschaften der Blastomyzeten;
3. durch Überimpfung der aus menschlichen Karzinomen gezüchteten Blastomyzeten auf Tiere, dadurch wurden maligne Neubildungen experimentell bei Tieren erzeugt.

Von diesen drei Wegen der Untersuchung lassen sich die folgenden Sätze ableiten:

1. Es gibt in den malignen Neubildungen des Menschen und der Tiere im Zelleib und im Bindegewebe Körperchen, die nicht von den Zellen des Organismus gebildet sind, sondern von auswärts in das Gewebe hineinkommen.
2. Diese Körperchen sehen morphologisch den Kokozidien gleich, die von verschiedenen Forschern als Zelleinschlüsse bei Epitheliomen und Sarkomen beschrieben sind.
3. Sie gleichen morphologisch auch den Blastomyzeten, welche in Geweben der Versuchstiere gefunden werden, wenn ihnen Reinkulturen organischer Fermente eingeimpft waren.
4. Sie leisten konzentrierten Säuren und Alkalien Widerstand ebenso wie die Blastomyzeten, die nach der Überimpfung in den Tiergeweben angetroffen werden.
5. Sie liegen herdwiese angeordnet am Rande der Neubildung, d. i. da, wo die Geschwulst wächst, nicht im Zentrum, wo das Wachstum aufgehört hat und das Gewebe der Degeneration verfällt. Ihr Sitz im Zelleib, in Bindegewebsbündeln oder selten im Kern ist nicht zufällig, sondern geradezu beweisend für den kausalen Zusammenhang zwischen ihnen und der Neubildung.
6. Sie lassen sich spezifisch färben und in Reinkultur aus den bösartigen Geschwülsten des Menschen und der Tiere züchten.
7. Sie sind in der Tat Blastomyzeten, sie dringen nach der Überimpfung in die Gewebszellen ein, legen sich zwischen die Fasern des Bindegewebes und bilden dieselben Zelleinschlüsse,

wie sie in den Menschen- und Tierkrebsen liegen, aus denen die Blastomyzeten in Reinkultur gezüchtet waren.

8. Sie geben die Reaktionen der Zellulose, wenn sie in den Zellen des Krebses liegen, ebenso machen es die Blastomyzeten, die aus Reinkulturen überimpft in den Geweben der Tiere gefunden werden. Das unterscheidet beide des weiteren von Degenerationsprodukten.

9. Die Veränderungen, die einige Blastomyzeten den Versuchstieren bringen, sind verschieden, je nach der Tierart. Die höheren Tiere (Hunde) sind weniger empfänglich, die niedrigeren Arten (Meerschwein, Maus, Kaninchen, Ratte usw.) mehr, so daß bei letzteren schließlich generalisierte Herde entstehen können, während bei den höheren Arten nur Lokalaffectationen an der Impfstelle vorhanden sind; und im Gegensatz zu den niederen Tierarten, bei denen sie sich in sehr großer Zahl überall im Körper auffinden lassen, sehen wir, daß sie bei höheren Arten dieselbe Anordnung in der Neubildung haben, wie in den Geschwülsten des Menschen die Zelleinschlüsse haben.

10. Einige Blastomyzeten machen bei Versuchstieren Veränderungen spezifisch geschwulst-artiger Natur, nicht entzündlicher.

11. Bei höheren Säugetieren (Hund) können gewisse Blastomyzeten nach der Überimpfung an der Implantationsstelle eine Neubildung hervorrufen, welche sich späterhin auf dem Lymph- oder Blutwege fortpflanzt, in den verschiedensten Organen gefunden wird und den Tod unter kachektischen Erscheinungen herbeiführt.

12. Gewisse Blastomyzeten können in der Mamma einer Hündin, in Reinkultur überimpft, die Bildung epithelialer oder bindegewebiger Geschwülste verursachen.

Diese Leitsätze wurden überall anerkannt.

Die Zeit vom Jahre 1896 bis 1906 bildet die zweite Periode des ersten Abschnitts in der Entwicklung der Blastomyzentheorie.

Die in diesem Jahrzehnt erhobenen Einwände sind äußerst zahlreich, ich will wegen der Kürze der Auseinandersetzungen und, um nicht offene Türen einzurennen, nur die hauptsächlichsten vornehmen und unter Aufzählung der pathologisch-anatomischen, klinischen und experimentellen Untersuchungen ihre wenig sichere Grundlage klarstellen.

Die Einwände gehen davon aus, daß die in den Zellen und zwischen den Epithel- und Bindegewebszellen gefundenen Körperchen nur Degenerationsprodukte des Protoplasmas und Kernes seien. Fabre, Domergue und Pianese stehen als die bedeutendsten Forscher unter den Anhängern dieser Meinung. Ich will damit antworten, daß ich Blastomyzeten aus Krebsen des Menschen und höherer Wirbeltiere isoliert habe und durch Überimpfung der Reinkulturen auf verschiedene Tiere dieselben Formen der Parasiten in vermehrter Zahl wiedergefunden habe. Ich will mich diesen Einwänden gegenüber verschließen, die sich auf unsichere Grundlage stützen und die Dürftigkeit ihrer Herkunft deutlich an sich tragen.

Es wird behauptet, die Blastomyzeten in den krebsigen Geweben können nicht die Ursache sein, weil die Parasiten zufällig aus der Umgebung in die neugebildeten Gewebe hineingekommen wären, kaum daß die Neubildungen in irgendeiner Weise von dem Körper, in dem sie auftraten, entfernt waren.

Auf diesen ersten Einwand habe ich durch die folgende Untersuchungsreihe geantwortet, erstens dadurch, daß ich frisch exstirpierte Krebsstücke 48 Stunden lang offen der Luft in der Chirurgischen Klinik in Rom aussetzte, ebenso Stücke von normalen Organen. Zweitens dadurch, daß ich die Stückchen mit Agarkulturen des *Blastomyces vitro-simile degenerans* bestrich, indem ich mit einem sterilen Platinspatel ein wenig von dem Pilzrasen abnahm. Drittens tauchte ich die Stückchen in 8 Tage alte Bouillonkulturen des *Blastomyces vitro-simile degenerans* und ließ sie 48 Stunden in der Bouillon im Brutofen stehen. Viertens injizierte ich mittelst einer Tur sinischen Spritze Reinkulturen des *Blastomyces vitro-simile degenerans*, die in einem flüssigen Medium gewachsen waren, in die Stückchen, die ich in sterilen Petrischen Schalen

dann 48 Stunden bei 37° im Brutofen stehen ließ. Alle Stücke wurden in steigendem Alkohol in der gewöhnlichen Weise fixiert und nach der Gramschen Methode gefärbt.

Die histologische Untersuchung ergab folgendes:

1. Die in krebsigen Geweben gefundenen Blastomyzeten können nicht mit den aus der Luft im Augenblick der Exstirpation, Fixation oder Färbung der Geschwülste herniedergefallenen Blastomyzeten identisch sein. Wenn nämlich, was äußerst selten der Fall war, Parasiten aus der Luft auf die Stückchen gefallen waren, so konnte ich sie leicht von den Blastomyzeten, die vor der Exstirpation schon im krebsigen Gewebe gesessen hatten, trennen. Denn die Luftparasiten sind Saprophyten, dringen nicht in die Gewebe ein, wachsen auch nicht darin, wenn man sie künstlich daranbringt. Die pathogenen Parasiten müssen notwendigerweise im Innern der Gewebe und Zellen gefunden werden, das zeigt erst an, daß sie ein parasitäres Leben geführt haben.

2. Die toten Stückchen sind kein Gewebe, das für das Wachstum der künstlich hinzugebrachten Blastomyzeten besonders geeignet wäre, wenn das tote Gewebe die Blastomyzeten weiter hätte leben lassen können, so war es unumgänglich nötig, daß sie vor dem Tode im Gewebe hätten gefunden werden müssen, bevor sie vom Chirurgen oder Pathologen zu dem Gewebe künstlich hinzugebracht wurden, kurz: sie hätten sich einheitlich in den Zellen entwickelt, die die Geschwulst zusammensetzen oder mit anderen Worten: es besteht zwischen Parasiten und Karzinom ein Zusammenhang wie zwischen Ursache und Wirkung.

3. Betreffs der Blastomyzeten besteht kein Unterschied zwischen den aus der Luft der Umgebung ausnahmsweise, wenn überhaupt je niedergefallenen und den pathogenen, die experimentell auf die krebsigen Gewebe aufgesetzt wurden. Die Stückchen Gewebe verhalten sich alle in gleicher Weise, die Blastomyzeten zeigen keine Vorliebe für die Geschwulststücke.

Der zweite Einwand der Gegner der Blastomyzetenlehre lautet: die Blastomyzeten können nicht die Ursache der Geschwülste sein, weil sie nicht konstant in den Geweben der Neubildungen gefunden werden. Als beweisend werden angeführt: die histologischen Untersuchungen von Cavazzani, Plimmer, Rutigliano, La Torre, Binaghi, Sgambati, Aievoli, Bossi-Doria, Kahane, Roncali usw. sowie die Arbeiten über Isolierung der Blastomyzeten des Krebses bei Mensch und höheren Wirbeltieren von Leopold, Roswell-Park, Bonome, Pianesi, Biagi, Sanfelice, Monserrat-Kahane, Busse, Wlaeff, Roncali usw.

Als die wichtigsten scheinen mir die Untersuchungen von Leopold und Plimmer, wegen der großen Zahl der untersuchten menschlichen Krebse, in kultureller Hinsicht bei Leopold und in histologischen bei Plimmer.

Leopold nahm die Blastomyzetensuche im Krebs des Menschen gewohnheitsmäßig vor, er fand sie in ganz frischem Gewebe nicht ulzerierter Krebse und bei in die Tiefe gewachsenen in 78%. Bei Nährboden von besonderer Zusammensetzung gelangen Reinkulturen sogar in 100%, es läßt sich hieraus folgern, daß die Blastomyzeten regelmäßig in den Krebsen des Menschen anzutreffen sind, also keine zufälligen Befunde darstellen, sondern Bildungen, die mit der Ursache der Geschwülste in Zusammenhang stehen.

Die Arbeit von Leopold kann als Ergänzung der Plimmerschen angesehen werden, die 10 Jahre früher veröffentlicht ist. Plimmer zeigte auf Grund histologischer Untersuchungen, daß die Blastomyzeten inmitten der Geschwulstzellen liegen, fast in 100% der menschlichen Krebse. In den wenigen Ausnahmefällen waren die Krebse fibrös oder vollständig verändert. Bei 1278 Krebsen fand Plimmer in 1130 Fällen die Blastomyzeten.

Die Ergebnisse der Untersuchungen von Plimmer und Leopold stellen die sicherste Bestätigung meiner 1895 geäußerten Ansicht dar: man kann in jedem Fall die Blastomyzeten auffinden.

Auf den zweiten Einwurf kann also erwidert werden:

Man muß das Vorhandensein von Blastomyzeten im Krebs des Menschen als konstant an-

sehen, der Beweis ist durch histologische Untersuchungen und durch Züchtung von Kulturen erbracht.

Den dritten Einwurf: „Die Blastomyzeten finden sich hauptsächlich im ulcerierten Karzinom“, sind also als hinzugekommene Verunreinigung aufzufassen und haben nichts mit der Ätiologie des Krebses zu tun“, widerlegte ich schon im Jahre 1900 durch den Nachweis von Blastomyzeten in einem Sarkom der Rolando'schen Windung.

Ich sagte auf dem XV. Kongreß der Italienischen Gesellschaft für Chirurgie: „Ich habe mit unzweifelhafter Sicherheit in sehr großer Zahl Blastomyzeten in einem perithelialen Sarkom des Gehirns gefunden, d. i. in einem Organ, das außer von der weichen Bedeckung durch die Hirnhäute, noch durch die knöcherne Schädelkapsel eingehüllt ist, die Blastomyzeten können also nicht von außen da hineingekommen sein, sondern müssen auf inneren Bahnen, auf dem Gefäßwege dorthin gelangt sein. Zwischen dem neugebildeten Gewebe, in dem sie gefunden sind, und den Parasiten selbst besteht das Verhältnis von Ursache und Wirkung.“

Der vierte Einwand lautete: Die blastomyzetenähnlichen Körperchen sind nur eigenartige Gewebsdegenerationen, unter dem Namen „Russelsche Körperchen“ oder „Fuchsin-körper“ bekannt.

Dieser Einwand war gewichtig, weil sehr oft zwar bei frischer Untersuchung Blastomyzeten im Krebsgewebe in großer Zahl lagen, aber nicht durch Kulturen zu züchten waren, weil sie das Aussehen der Russelschen Körperchen angenommen hatten.

Es mußte also bewiesen werden, daß die Russelschen Körperchen mit Blastomyzeten identisch sind.

Sanfelice hat das nachgewiesen. Er spritzte in die Bauchhöhle von Katzen Kulturen des *Saccharomyces neoformans* ein, dabei sah er, daß die Parasiten immer das Aussehen der Russelschen Körperchen annahmen und nicht mehr kultiviert werden konnten. Ferner beobachtete er, daß der *Saccharomyces* bei verschiedenen Tieren, je länger in einem Organ vorhanden, desto weniger zur Züchtung auf Nährböden zu gebrauchen war; um so mehr nahmen sie dann das Aussehen der Russelschen Körperchen an durch Bildung von Antikörpern im Blutserum des infizierten Tieres.

Als Widerlegung kann logischerweise auf den vierten Einwand gesagt werden:

Es finden sich im Karzinom der Menschen und der höheren Wirbeltiere pathogene Blastomyzeten, bald mit einfacher oder doppelt konturierter Kapsel und künstlich auf Nährböden zu züchten, so finden sie sich konstant in vielen Karzinomen und vereinzelt in den sehr seltenen mit raschem Verlauf auftretenden Geschwulstfällen; bald sind sie ohne die starke Kapsel und lassen sich nicht künstlich züchten, weil sie sich in Russelsche Körperchen umgewandelt haben mittelst eines im Blutserum gebildeten Antikörpers, der in der Blastomyzeten zelle eine Chromatolysis und Chromatorrhesis hervorruft, wodurch wiederum der Zerfall der *Saccharomyzeten* oder *Blastomyzeten* bestimmt wird.

Der fünfte Einwand sagt, die Blastomyzeten haben keinen genetischen Zusammenhang mit den Geschwülsten, weil man sie auch bei anderen Krankheiten findet: in tuberkulösen Drüsen, in entzündetem Gewebe bei Periostitis der Zähne, bei Diphtherie der Tonsillen usw., ebenso in verschiedenen normalen Geweben.

Ich selbst fand sie in einem Konglomerattuberkel des Gehirns, bei tuberkulöser Peritonitis in 2 Fällen in den Leistendrüsen bei der Sektion. Der Befund von Blastomyzeten scheint mir nicht wunderbar zu sein, nichtsdestoweniger halte ich an der Auffassung fest, daß sie für die Entstehung des Krebses von Bedeutung sind. Dafür sind die folgenden Betrachtungen maßgebend, wodurch zugleich der fünfte Einwand seine Beantwortung findet:

1. Ebenso wie bei sogenannter latenter Infektion in Lymphdrüsen, in den Tonsillen Tuberkelbazillen, Staphylokokken, Streptokokken usw. gelegentlich gefunden werden, ohne daß eine all-

gemeine Tuberkulose oder Eiterung entsteht, ebenso können auch Blastomyzeten angetroffen werden, ohne daß ein Karzinom zu entstehen braucht, und gerade wie man den Tuberkelbazillen, Staphylo- und Streptokokken nicht ihren spezifischen Einfluß auf die Tuberkulose und Eiterung abspricht, so darf man auch nicht die Blastomyzeten ihrer spezifischen Eigenschaft entkleiden, die Karzinome hervorzurufen.

2. Wenn in Lymphdrüsen und Tonsillen bei Tuberkulose und anderen pathologischen Veränderungen, im Innern anderer Organe bei infektiösen oder entzündlichen Prozessen gewöhnlich neben den spezifischen Krankheitserregern die verschiedensten anderen Mikroorganismen gefunden werden können, so läßt sich kein Grund angeben, warum die den Spaltpilzen gegenüber gewährte Konzession nicht auch für die Blastomyzeten gelten soll.

3. Wenn vielleicht nicht alle pathogenen Blastomyzeten, obwohl sehr wahrscheinlich, die Erreger des Karzinoms sind und man annehmen kann, daß zahlreiche ganz verschiedene Prozesse durch dieselben Bazillen und Kokken hervorgerufen werden können mit abweichendem Verlauf und Ausgang, so können auch Blastomyzeten bestehen, die Eiterungen, Toxiämien, Granulome, andere wieder, die Geschwülste hervorbringen.

4. Die in Tonsillen und Lymphdrüsen unter normalen Verhältnissen vorhandenen Antikörper schwächen und zerstören schließlich die Wirkung der Mikroorganismen, die in ihnen sitzen. Ebenso müssen die Blastomyzeten durch Schwund zugrunde gehen, sie nehmen die Gestalt der Russelschen Körperchen dabei an.

Der sechste Einwand sagt: mit der Impfung der Blastomyzeten, besonders beim Hunde, können niemals krebsige Veränderungen hervorgerufen werden, sondern nur septikämische, eitrige und Granulationsprozesse.

Sicherlich gibt es nicht jedesmal nach Impfung mit Reinkulturen, die vom Krebs des Menschen und der höheren Wirbeltiere gewonnen wurden, Neubildungen krebsiger Art, für jeden, der bakteriologisch denken gelernt hat, aus bekannten Gründen wohl verständlich. Die Unbeständigkeit im Erfolge sagt nur, daß manchmal keine Krebse zu erzeugen sind, aber nicht, daß die experimentell erzeugten und für wahre Karzinome gehaltenen Bildungen, nicht wirklich auch solche sind.

Bei Betrachtung des Verhaltens des *Saccharomyces neoformans* beim Meerschwein und Hund wird man finden, daß je nach der größeren oder geringeren Empfänglichkeit des Tieres für die Impfung mit Reinkulturen von Blastomyzeten, dieselben Parasiten bald allgemeine Veränderungen im Körper hervorrufen können, wie Septikämie, Eiterungen usw., bald Prozesse lokaler Art in Gestalt von chronisch verlaufenden karzinomatösen Neubildungen. Dies zeigt nach meinem Dafürhalten in deutlichster Weise das enge Verhältnis zwischen Infektion und Entzündung im allgemeinen und krebsigen Infektionen und Entzündungen im besonderen.

Das Selektionsvermögen der pathogenen Blastomyzeten kommt noch hinzu, nicht jede Art erzeugt bei jedem Tier Geschwülste, das sind Ausnahmen von der Regel, die mit einer gewissen Häufigkeit immer wieder zu beobachten sind.

Maffucci und Serlio gelang es, mit ihrem *Saccharomyces niger* epitheliale Neubildungen in der Meerschweinelunge hervorzurufen, ebenso eine rein epitheliale Geschwulst in der Niere eines Hundes, später erzeugten Sanfelice, Roncali, Plimmer und Leopold durch Überimpfung von Blastomyzeten, die in Reinkultur gezüchtet aus Karzinomen des Menschen, anderer höherer Wirbeltiere oder aus Früchten stammten; wahre Epitheliome, Endotheliome und Sarkome bei Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen und weißen Ratten. Bonome überimpfte ein Stück Hirngliom des Menschen, in dem sehr zahlreiche Blastomyzeten vorhanden waren, in die Schädelhöhle eines Hundes, es entstand daraus ein Fibrosarkom.

Durch Injektion des *Blastomyces vitro-simile degenerans* in die Bauchhöhle des Meerschweinchens gelang es, in einigen Organen dieser Tiere knötchenartige Neubildungen zu erzeugen, welche besonders im großen Netz und in den Lungen zu finden waren, histologisch hatten sie einen endothelialen Bau. Inmitten der Neubildungen lagen degenerierte Blastomyzeten, in runder,

ovaler, hexagonaler oder polygonaler Form, mit glasartigem Reflex, von verschiedener Größe, in allen Richtungen von netzförmigen Furchen durchzogen, oder, in regelmäßiger oder auch unregelmäßiger Weise, von konzentrischen Ringen oder Strahlen: kurz, sie sahen ebenso aus wie im Krebs des Menschen, von dem sie in Reinkultur gezüchtet waren. Der Unterschied bestand einzig in der größeren Verschiedenheit und in den Abmessungen, welche die glasartig das Licht reflektierenden Gebilde im Krebs des Menschen hatten (Textfig. 13). Hier wie in künstlichen Tumoren

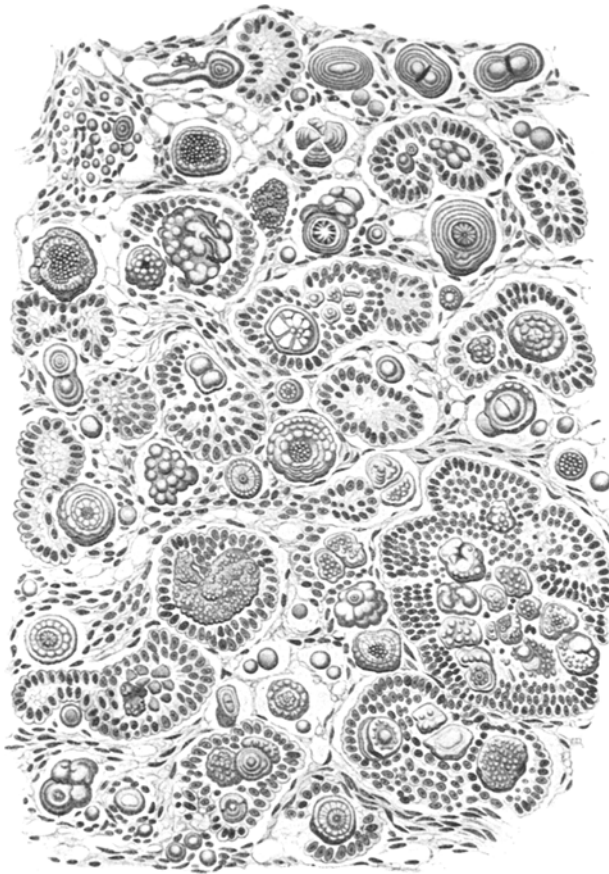


Fig. 13.

leisteten sie der Einwirkung gesättigter Kalium- oder Natriumlösungen Widerstand. In 50prozentiger Salz- oder Salpetersäure wurden sie gelöst, ohne Wärmeproduktion, in 50 prozentiger Schwefelsäure entstanden nach der Auflösung nadelförmige Kristalle, die den Gipskristallen sehr ähnlich waren.

Die mit dem *Blastomyces vitro-simile degenerans* intraperitoneal injizierten Meerschweinchen starben nach 20 bis 30 Tagen mit Vergrößerung der inguinalen, axillaren, mesenterialen, bronchialen und retrosternalen Lymphdrüsen, das Netz und die Milz mit Knötchen reichlich durchsetzt, in der Leber waren weniger häufig Knoten zu finden, in den Nieren sehr oft, in den Lungen waren sie

meist so klein, daß man sie mit bloßem Auge fast gar nicht sehen konnte, bisweilen waren sie aber sehr gut zu sehen und beträchtlich groß.

Die Knoten des großen Netzes bestanden aus Zellhaufen mit wenig Bindegewebe dazwischen, die hauptsächlich um die Gefäße herum lagen, es war klar nachzuweisen, wie sie von anaplastischen Wucherungen des Gefäßendothels abstammten. Die Zellen waren polygonal, hatten granuliertes Protoplasma, der Kern war nicht sehr groß, sie lagen in Zügen, sahen ebenso aus wie die Lungenknoten, die das typische Bild des Endothelioms darboten.

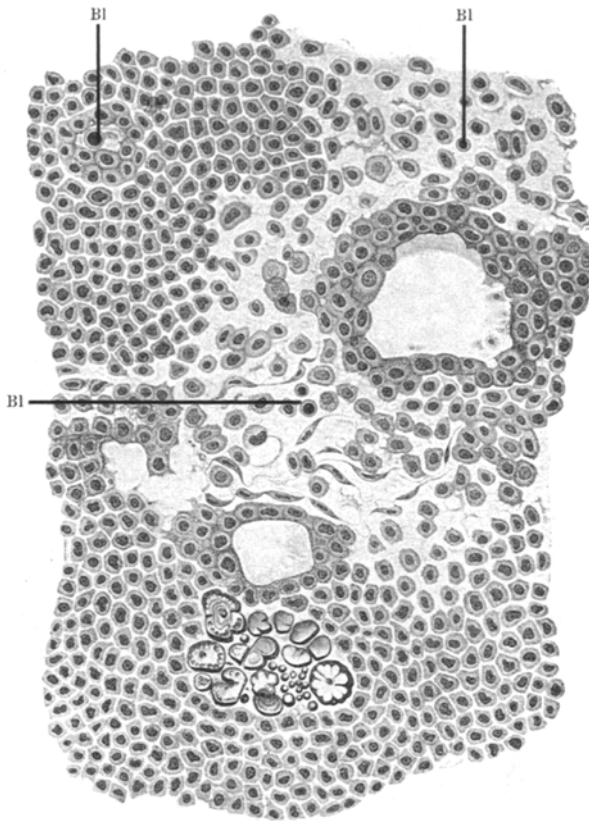


Fig. 14. Erklärung: Bl. = Blastomyzeten.

In den Lungen bestanden die Knoten aus Zellen, die von den Kapillarendothelien vom perialveolaren Gefäßnetz abstammten (vgl. Textfig. 14). Die Zellen waren abgeplattet, polygonal, hatten unregelmäßige Konturen, gekörnten Leib, runden, nicht sehr großen Kern, kurz: sie verhielten sich wie echte Endothelzellen. Ihre Anordnung in Strängen wurde mosaikartig, wenn sie gedrängt dicht beieinander lagen, Bindegewebe fehlte fast vollständig. An einigen Stellen war die Anordnung alveolär, hier war als Abgrenzung ein deutlicher Bindegewebstreifen zu sehen. Die Blastomyzeten lagen alle extrazellulär, die normalen waren spärlich, die verkalkten und die glasartig degenerierten ziemlich reichlich.

P l i m m e r erzeugte mit Reinkulturen aus einem menschlichen Krebs in der Hornhaut von Kaninchen eine epitheliale Wucherung krebsigen Charakters, sie erinnerte lebhaft an den

Pflasterepithelkrebs. In den Lungen von Meerschweinchen erzeugte er Neubildungen, aus Endothelzellen bestehend, füllten sie die Alveolen aus. Zahlreiche Parasiten lagen gleichfalls in den Alveolen. In einer Reihe von 13 Tierversuchen gelang es *Plimmer* jedesmal, in den Lungen echte Endotheliome hervorzurufen.

Leopold verimpfte Blastomyzeten aus menschlichem Krebs auf Kaninchen und weiße Ratten, die ersteren bekamen Knoten von sarkomatösem Bau, die letzteren von epitheliale Gewebe, beides spricht für die Blastomyzetenentstehung des Krebses.

Bonome erzeugte in der Schädelhöhle eines Hundes ein Fibrosarkom nach Überpflanzung eines Stückes von einem an Blastomyzeten reichen Gliom aus dem Gehirn eines 15 jährigen Knaben. Die Neubildung entwickelte sich in der Pia mater des Hundes, nicht die menschlichen Zellen aus dem Tumorstück vermehrten sich etwa, sondern allein die Blastomyzeten, mit dem Stück mit überimpft, waren imstande, ihre pathogene Wirkung auszuüben. Es handelte sich hier um eine Metastasierung durch indirekte Infektion seitens der Geschwulstzelle. Trotzdem hat *Bonome*, auf die Gefahr hin, in unwahrscheinliche Widersprüche zu verfallen, die Wichtigkeit der Infektion oder Entzündung durch Blastomyzeten für die Geschwulstentstehung geleugnet.

Auch *Sternberg* hatte durch Überimpfen von Reinkulturen des *Saccharomyces neoformans* in die Milchdrüse des Hundes interessante Resultate erhalten. Aber auch er hielt, trotzdem histologisch Karzinomgewebe vorzuliegen schien, die Befunde für Granulationsgewebe. Auch hier stehen die Schlüsse mit den Tatsachen in Widerspruch, immer infolge einer gewissen Voreingenommenheit, daß der Krebs unmöglich parasitärer Herkunft sein kann.

Dagegen hatte *Sanfelice* die Wirkung des *Saccharomyces neoformans* auf die verschiedenen Tierarten weiter untersucht, in neuen Arbeiten berichtet er über seine Resultate bei Hunden, Hühnern und Schafen.

Bei zwei in die hintere Milchdrüse geimpften Hündinnen, die nach 10 bzw. 7½ Monaten unter Kachexie zugrunde gingen, fand sich bei mikroskopischer Untersuchung eine Zusammensetzung des Gewebes in der Neubildung der Mamma, die genau mit dem Adenokarzinom des Menschen übereinstimmte. In den regionären Inguinaldrüsen fanden sich Einlagerungen gleichen Baues. Die Epithelschläuche lagen quer und schräg, sie waren von Rundzellen mit stark färbaren Granula umgeben, Zellen, welche an die Lymphoidzellen der Lymphdrüsen erinnerten.

Bei zwei weiteren Hunden fanden sich nach Impfung in die Hoden Lymphosarkome, unter Kachexie trat nach 5½ bzw. 4 Monaten der Tod ein, in den Inguinaldrüsen fanden sich Metastasen gleicher Zusammensetzung. Bei vier Hunden, welche nach der Impfung in die Jugularis in verschiedenen langen Zeiträumen starben, fanden sich Schwellungen der inguinalen, axillaren und mesenterialen Lymphdrüsen und Knoten in den Nieren, die sich bei mikroskopischer Untersuchung als Bindegewebsneubildungen erwiesen. *Sanfelice* glaubt, daß derselbe Parasit, je nachdem er mit Bindegewebe oder mit Drüsengewebe in unmittelbare Berührung kommt, imstande ist, eine Bindegewebsgeschwulst oder ein Epitheliom hervorzurufen. Diese Schlußfolgerung war eine neue Bestätigung meiner 1896 geäußerten Ansicht.

Auf den sechsten Einwand läßt sich nach allem Angeführten sagen:

Reinkulturen von Blastomyzeten aus menschlichen Karzinomen rufen bei Impfungen auf Kaninchen, Meerschweinchen und weiße Ratten mit einer gewissen Häufigkeit endotheliale, sarkomatöse und epitheliale Gewebsbildungen hervor, keineswegs aber immer septische, eitrige oder Granulationsprozesse. Die Neubildungen erlangen bei Hunden in anatomischer und klinischer Beziehung die Bedeutung eines echten Karzinoms, sie haben Metastasen, verlaufen unter kachektischen Erscheinungen, besonders wenn die Blastomyzeten in Organe eingeimpft worden waren.

Eine Seite der Beweise war besonders schwach, bei Hunden gelang es nur in 11 von 100 Fällen, durch Blastomyzeteninjektion karzinomatöse Neubildungen hervorzurufen. Die Gegner

frohlockten, die wenigen positiven Fälle wären einfach Zufallsbefunde, aber nicht Folge der Injektion. Sie stellten als siebenten Einwand hin: da Hunde schon für sich eine Neigung, an Krebs zu erkranken, haben, so kann man nicht behaupten wollen, daß die nach einer Blastomyzeteneinspritzung Karzinom aufweisenden Tiere infolge der Behandlung die Geschwulst trugen, vielleicht handelte es sich vielmehr um ein zufälliges Zusammentreffen mit einem spontanen Karzinom.

Die Technik mußte, um dem entgegenzutreten, so gehoben werden, daß die Zahl der positiven Fälle deutlich stieg. Es wurden Exotoxine von Blastomyzetten, allein oder in Verbindung mit Endotoxinen ausprobiert, zuerst von Sanfelice, dann von Galeotti und Pentimalli, zusammen mit Blastomyzetenantigenen, das nach eigenem Verfahren gewonnen war, endlich von mir mit Toxinen, die Sanfelice während seines Aufenthalts in dem von mir geleiteten Institut dargestellt hatte.

Die Resultate haben besonders auch bei Hunden nicht nur den Beweis erbracht, den man dem siebenten Einwand gegenüber zu geben gezwungen war, und der die Wirksamkeit der Parasiten für die Entstehung der Geschwülste klar vor Augen führte, sondern auch noch den die Blastomyzetentheorie beweisenden Punkt, der die Frage zur Lösung brachte.

Die zahlreichsten Versuche sind von Sanfelice an Hunden, Hühnern, Kaninchen, Meerschweinchen, weißen Ratten, Hausmäusen mit Blastomyzetten verschiedener Herkunft angestellt, er nahm *Saccharomyces neoformans*, *Saccharomyces I* und *II*, die in Reinkultur von einem Adenokarzinom stammten, oder von Plimmer aus einem Karzinom eines Menschen isoliert waren.

Eine erste Versuchsreihe umfaßt 13 Hunde, die auf verschiedenen Wegen mit Blastomyzetentoxinen geimpft nur in 1 Fall ein negatives Resultat gaben.

Ins Peritoneum geimpft, starben sie unter kachektischen Erscheinungen mit einer großen Geschwulst im großen Netz und Metastasen in den Mesenterialdrüsen, Nieren, Leber und Lungen. Es handelte sich, wie durch die mikroskopische Untersuchung festgestellt wurde, um ein typisches Endotheliom mit Metastasen in den angegebenen Organen von gleicher Zusammensetzung wie die Netzgeschwulst.

Eine zweite Reihe von Versuchen an 23 Hunden mit Blastomyzetentoxinen ergab in jedem Fall ein positives Resultat. Ins Peritoneum geimpfte Hunde wiesen große Netzgeschwülste auf mit Metastasen in verschiedenen Organen, die histologische Untersuchung ergab einen Bau, als wenn es sich um ein primäres Endotheliom gehandelt hätte.

Bei zwei in die Mamma geimpften Tieren fanden sich große Tumoren von perithelialeem Charakter. Die ins Jugulum geimpften Tiere hatten Neubildungen endothelialer Art in den Lungen und rein endotheliale Metastasen in verschiedenen Organen und Lymphdrüsen. Die dritte Reihe umfaßt 8 Hunde, die Einspritzungen von Endo- und Exotoxinen in die Bauchhöhle erhalten hatten. 5 hatten große Neubildungen im Netz und Metastasen, 2 in der Milz und Metastasen, 1 in der Lunge. Der Zusammensetzung nach waren die Netzgeschwülste Endotheliome, die der Milz Lymphosarkome und in der Lunge bestand ein Epitheliom. Ebenso waren die Metastasen entsprechend gebaut.

Bei Hühnern fielen alle Versuche positiv aus. Bei Impfung in die Bauchhöhle entstanden große Netzgeschwülste-Endotheliome mit metastatischen Knoten in verschiedenen Organen von gleicher Zusammensetzung. Bei Impfung in die Luftröhre entstanden Knoten endothelialen Baues in den beiden Lungen, bei Impfung ins Jugulum fanden sich in mehreren Organen Knoten von endothelialer Zusammensetzung.

Kaninchen und Meerschweinchen wurden subkutan geimpft, ferner intraperitoneal und in die Jugularis, in allen Fällen gab es positive Resultate, in den Organen fanden sich geschwulstartige Veränderungen.

Bei weißen Ratten fand Sanfelice nach intraperitonealer Impfung von Blastomyzeten-toxinen im großen Netz Neubildungen endothelialer Art, in verschiedenen Organen Metastasen von gleichem Bau. Bei Überimpfung einer solchen Geschwulst auf eine zweite Ratte gab es typische Endotheliome. Dieser Versuch ist den Überimpfungen spontaner Karzinome von Maus auf Maus oder von Ratte auf Ratte gleichzustellen, der Unterschied bestand nur in dem verimpften Material. Sanfelice hatte Geschwulstgewebe genommen, das experimentell durch Parasitenantigen-impfung erzeugt war, die anderen hatten spontan entstandenes Geschwulstgewebe benutzt. Die Resultate sind mehr als hinreichend, um meine Behauptung zu beweisen. Wenn nämlich bei Überimpfung von Krebsgewebe oder Maus auf Maus oder von Ratte auf Ratte immer in der größten Zahl der Fälle Tochtergeschwülste von gleichem Bau wie die Muttergeschwülste auftraten, während bei Verimpfung embryonalen oder reifen Gewebes von Maus auf Maus oder Ratte auf Ratte diese Gewebe nicht angingen oder, falls sie es ausnahmsweise taten, stets bald wieder resorbiert wurden, so beweist dies aufs deutlichste, daß die Ursache, warum die Stückchen von Spontankarzinom, von einem Tier auf ein zweites gleicher Art verimpft, weiterwachsen und neue Geschwülste bilden, durch die das Tier zugrunde geht, in den die Geschwulst bildenden Zellen liegt, welche ein vom „quid vivum“ des Krebses ableitbares spezifisches Antigen enthalten. In den vom embryonalen oder reifen Gewebe herstammenden normalen Zellen konnte ein vom „quid vivum“ abstammendes Antigen nicht vorhanden sein, deswegen konnte sich nichts entwickeln, die überimpften Gewebe starben ab.

Sanfelice folgert aus den Versuchen: die Körperzellen reagieren auf die Einwirkung der löslichen Blastomyzetenprodukte, sie wuchern mit Veränderung der Zellen in Form und Funktion, diese werden also anaplastisch, bilden lokale Geschwülste, von denen sich einzelne oder Haufen von Zellen abstoßen können; mit dem Blut- oder Lymphstrom weitergeführt, können sie sich in den verschiedensten Teilen des Körpers festsetzen und sekundäre Geschwülste von gleichem Bau wie die Muttergeschwülste bilden.

Die Arbeit von Galeotti und Pentimalli über die Wirkung der Blastomyzeten-toxine bei der Entstehung der verschiedenen Krebse ist wertvoll, weil sie von dem wenig für die parasitäre Theorie des Krebses eingenommenen Pathologen herrührt. Sie spritzten Hunden und weißen Ratten Toxine von Blastomyzeten ein, die im Saft der roten Rübe kultiviert waren, und erhielten in 50% der Fälle echte maligne Geschwülste.

Bei einer in die Mamma geimpften Hündin (6 Monate darauf war unter Kachexie der Tod eingetreten) fanden sich bei der Sektion erbsen- bis haselnußgroße Knoten von perithelialer Zusammensetzung. Bei einem nach 5½ Monaten getöteten Hund fanden sie eine Mesenterialgeschwulst, die mikroskopisch als ein Lymphangioendotheliom erkannt wurde. Bei einem 30 Tage nach der Einspritzung gestorbenen Hund fand sich eine den ektopischen rechten Hoden umgebende Geschwulst, welche als Lymphangioendotheliom und stellenweise als alveoläres Sarkom zu erkennen war. Weitere zwei Hunde zeigten 15 bzw. 5 Tage nach der Impfung eine intraperitoneale Neubildung von lymphangioendotheliomatöser Art bzw. ein Lymphosarkom der Mamma.

Eine Ratte hatte 35 Tage nach der Einspritzung eine Geschwulst an der Basis penis und eine zweite in der Bauchhöhle. Die an der Basis penis sitzende stammte von anaplastischem Haut-epithel her und hatte den typischen Bau des Plattenepithelkrebses. Bei einer 60 Tage nach der Einspritzung verstorbenen Ratte fand sich eine Neubildung der Prostata, mikroskopisch ein Adenokarzinom.

Aus den Experimenten von Sanfelice sowie von Galeotti und Pentimalli geht hervor, daß bei verschiedenen Tieren nach der Impfung mit Exo- und Endotoxinen der Blastomyzeten sich die verschiedensten Formen maligner Geschwülste gebildet hatten: Plattenepithelkrebs, Adenokarzinome, Lymphome, Sarkome, Endotheliome, Lymphangioendotheliome, Peritheliome, Lymphosarkome, auch Metastasen traten auf von gleicher Zusammensetzung wie die Muttergeschwülste, die Tiere starben unter kachektischen Erscheinungen. Andererseits zeigte

sich, daß die intraperitoneal oder subkutan eingespritzten Toxine nicht in jedem Fall Karzinome hervorrufen konnten, die an Ort und Stelle der Impfung lagen, sondern es entstanden Neubildungen in irgendeinem anderen Teil des Körpers.

Das hat großen Wert, weil man daraufhin sagen kann: finden die Blastomyzetentoxine keine im Körper prädisponierten Zellen, an deren Rezeptoren sie verankert werden, so können sie niemals zur Krebsbildung Veranlassung geben. Das kommt für die Nierengeschwülste bei Neugeborenen in Betracht, man wird sie im allgemeinen den Karzinomen zurechnen müssen. Sie haben bisher den Gegnern der parasitären Geschwulsttheorie als Steckpferd gedient und den achten Einwand gegen die Blastomyzetenpathogenese des Krebses gebildet.

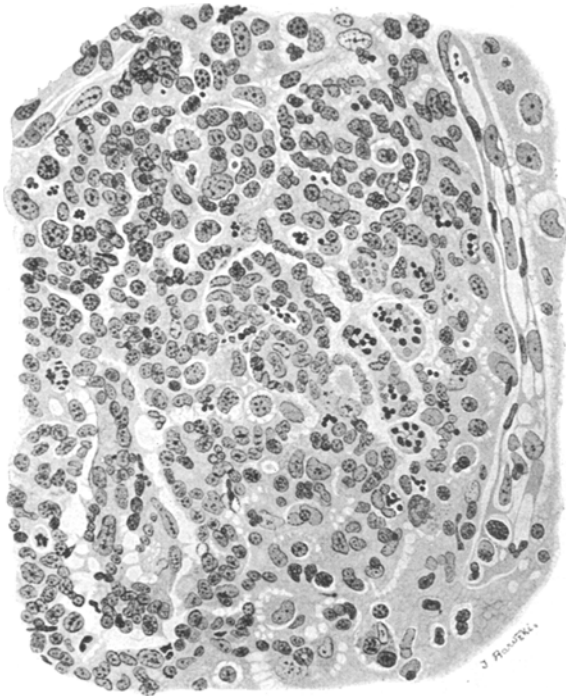


Fig. 15.

Meine Versuche mit Blastomyzetentoxinen verfolgten den Zweck, zu sehen, ob auch die die Nervenmasse zusammensetzenden Gewebe auf das Parasitenantigen reagieren würden, wie es die anderen Gewebe taten, also ob infolgedessen Gliome, Gliosarkome, Gli endotheliome usw. sich bilden würden.

Ich meinte: ja, und schrieb so im ersten Band meines Handbuchs: ebenso wie die Zellen der Drüsen oder der Haut, die Endo- und Perithelien in ihrer chemischen Lebensart verändert wären, um für Drüsenkrebs oder Plattenepithelkrebs, für Endo- oder Peritheliome die Matrix zu bilden, so läge kein Hindernis vor, daß es die die Nervenmasse und die Retina zusammensetzenden Zellen ebenso machten, also für die Gliome und Neurogliome die Matrix bildeten.

Jedesmal wenn die haptophoren Gruppen der Toxinmoleküle des „quid vivum“, des hauptsächlichsten Krebskomponenten, sich mit den für sie bereit stehenden Rezeptoren der Nervenmark-

oder Retinazellen verbinden könnten, würde das Protoplasma dieser Zellen anaplastisch verändert werden und ein neuroepitheliales Karzinom entstehen lassen. Waren nur die Gliazellen oder gleichzeitig auch die Nervenzellen verändert, so erhielt man ein einfaches Gliom oder ein Neurogliom. Bezüglich der Neurogliome, die sich häufiger in der Retina, seltener im Nervenmark finden, schrieb ich:

Nichts steht im Wege, daß eine Nervenzelle, die am höchsten differenzierte Zelle des Menschen und der höheren Wirbeltiere, infolgedessen weniger geeignet, karzinomatös zu werden, unter bestimmten Verhältnissen in ihrer chemischen Lebenstätigkeit durch das parasitäre Antigen gerade so verändert werden kann, wie jede beliebige Zelle des Körpers und wie diese umgewandelt bleibt, ihre Differenzierung verliert, Matrix einer karzinomatösen Neubildung werden kann, die histologisch aus atypischen Ganglienzellen zusammengesetzt ist. Dieser meiner Behauptung konnte

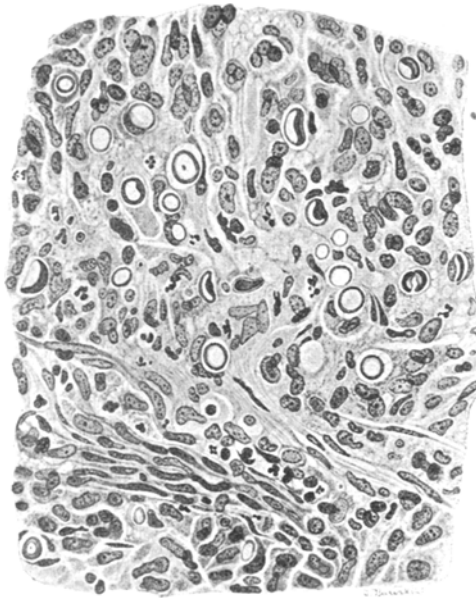


Fig. 16.

ich die experimentelle Bestätigung wenigstens in bezug auf das Gliom des Gehirns hinzufügen. Fünf Hunde im Alter von 4—6 Monaten erhielten in die Schädelhöhle Blastomyzetentoxine eingepfht. Bei drei Hunden, die zwischen Dura und Pia mater eingepfht waren, entwickelten sich dort außerhalb des Gehirns die Neubildungen, bei den zwei in die nervöse Gehirnssubstanz eingepfhten im Gehirn selbst.

Die Hunde mit Hirnhautgeschwülsten starben innerhalb 22—26 Tagen, kachektisch, unter den schwersten Symptomen seitens der Hirnhäute. Bei der Sektion fand sich eine Hyperämie der Venen der Pia mater, sie war an ihrer Oberfläche von vielen Knötchen bedeckt, deren Größe zwischen einem Stecknadelkopf und einem Weintraubenkern schwankte, selten die einer kleinen Erbse erreichte. Auch über der Medulla oblongata und über dem Kleinhirn fanden sich solche Knoten, zweimal gingen sie auch auf die obersten Abschnitte des Rückenmarkes über. Im übrigen Körper oder in anderen Geweben fanden sich keine Knoten.

Mikroskopisch hatten die Knoten einen sarkomatösen Bau. Man sieht, daß die Matrix für diese Zellen von der Gefäßscheide der Blutgefäße der Pia mater abgegeben wurde, es war auf den Windungen, in den Tiefen der Sulzi geradeso, als wenn die Bedeckung eine Umwandlung in toto eingegangen wäre, das ganze Gewebe war verdickt in ungleichmäßiger Weise, die Zellen, die darin lagen, waren mit runden oder ovalen Kernen verschiedener Größe versehen, die Zellform war rund, oval oder polygonal. Es handelte sich also um eine krebsige Meningitis sarkomatöser Art (vgl. Textfig. 15 und 16, welche Schnitte durch das Gehirn der beiden ersten Hunde wiedergeben). Dieses Gewebe, welches den größten Teil der Pia mater ersetzt hatte, folgte an vielen Stellen dem Verlauf der Gefäße, die sich in die Gehirnrinde einsenkten. Die Zusammensetzung des Gewebes

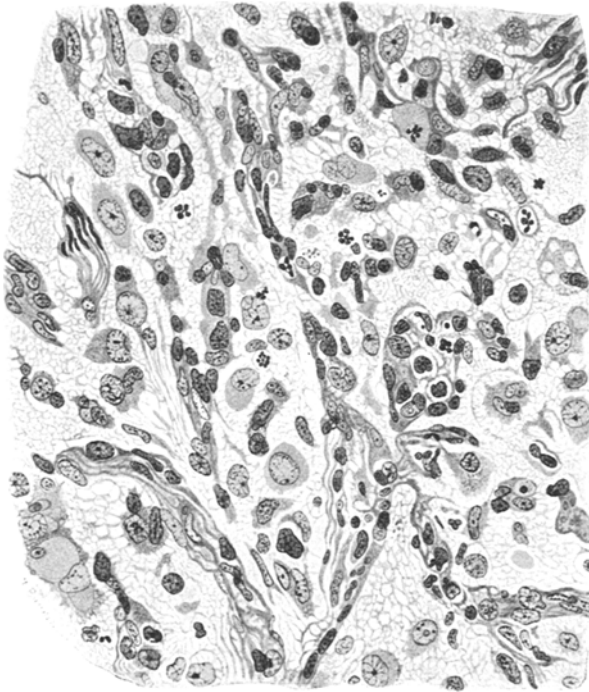


Fig. 17.

dieser geschwulstartigen Meningitis war nicht überall die gleiche. Meist lagen die Zellen mosaikartig eng beieinander, ihre polygonale Gestalt gestattete eine Lagerung ohne nennenswerte dazwischengelagerte Bindegewebsmassen. Nur an wenigen Stellen war eine alveoläre oder strangförmige Anordnung zu sehen, die Züge verliefen gewunden, hier und da verzweigt, an einigen Punkten zu einem netzförmigen Gewebe verschmolzen, mit ungleich weiten Maschen. An den Stellen mit alveolärer oder strangförmiger Anordnung der Sarkomzellen bestand Bindegewebe in Form von Spindelzellen, welche in dem einen Fall zahlreiche zellengefüllte Hohlräume, also wahre Alveolen, umschlossen. Im anderen Fall waren die gewundenen, meist verschiedenartig verzweigten Stränge vorhanden.

Die Zellen, welche das Gewebe der geschwulstartigen Meningitis bildeten, wechselten etwas in Gestalt, Aussehen, Größe des Kerns und Protoplasma, die rund, oval, polygonal, mit Höckern

oder spindelförmig waren. Das Protoplasma war im Verhältnis zum Kern nicht gerade reichlich, granuliert, bisweilen mit Vakuolen versehen, deutliche Spuren hydropischer Schwellung waren vorhanden. Meist bestand nur ein Kern, selten zwei oder auch drei Kerne; die größeren ließen sich nur schwach färben.

In dem Gewebe der geschwulstartigen Meningitis lagen auch Riesenzellen und Leukozyten. Sehr viele große Riesenzellen, grobgekörrnt und mit Vakuolen versehen, viele bargen in ihrem Leib tote Blastomyzeten. Die Leukozyten bildeten Haufen um die toten Blastomyzeten, das beweist klar, daß die mesodermalen Zellen nur zur Erfüllung einer phagozytären Tätigkeit hierher gerufen waren.

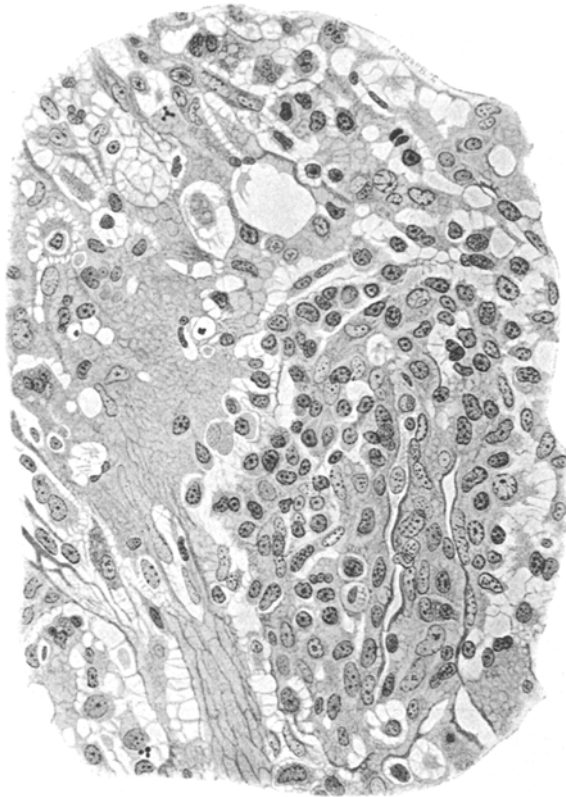


Fig. 18.

Die beiden in die nervöse Masse geimpften Hunde starben nach 24 und 30 Tagen, kachektisch und mit deutlichen lokalisierten Hirnsymptomen.

Bei der Sektion fand sich in der linken Hemisphäre bei beiden Tieren eine pfenniggroße Stelle von rötlichweißer Färbung, die sich deutlich über die umliegenden Windungen erhob, ihre Konsistenz war etwas geringer als die des normalen Nervengewebes. Auf dem Durchschnitt war die Knotenform gut zu sehen, wie eine Haselnuß groß, der Knoten durchsetzte Rinde und Marksubstanz des vorderen Abschnitts des Parietallappens. Sonst fanden sich bei beiden Hunden keine weiteren Hirnveränderungen. Brust- und Bauchhöhle ließen das Fehlen jeglicher Metastasen in Organen und Lymphdrüsen erkennen (Textfig. 17—22).

Die mikroskopische Untersuchung der beiden Geschwülste zeigte ein gliomatöses Gewebe von verschiedenem Aussehen und Größenverhältnissen, ebenso waren die Endothelzellen in Strängen, Alveolen oder in Haufen wechselnd angeordnet.

Es handelte sich also um eine glio-endotheliomatöse Neubildung, deren Zellen mesenchymalen Ursprungs waren und echte Geschwülste auf experimentellem Wege hatten entstehen lassen.

In diesen Geschwülsten war der gliomatöse Anteil viel stärker als der endotheliomatöse. In der Peripherie lagen an mehreren Stellen Haufen von Leukozyten um die abgestorbenen Blastomyzeten, in gleicher Weise, wie es bei der sarkomatösen Meningitis beschrieben ist; ferner be-

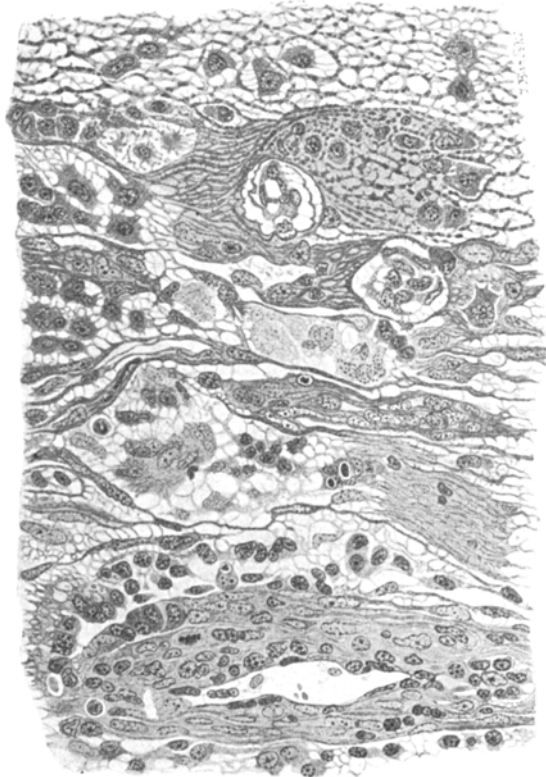


Fig. 19.

sonders den gliomatösen Stellen benachbart verschieden große Herde von fibrillärem Bindegewebe, fibrösem, mit Kernen versehen. Der gliomatöse Anteil hat die verschiedenartigste Zusammensetzung, Gliafasern können ganz fehlen, bei Beschreibung des histologischen Befundes müssen verschiedene Zonen unterschieden werden. Den Stellen, an welchen kaum einige Fasern vorhanden sind, stehen andere gegenüber, das ist am größten Teil des gliomatösen Abschnittes zu sehen, wo die Fasern sehr reichlich vorhanden sind. Einige laufen um die Zellen herum, ohne direkte Fortsätze des Zelleibes zu bilden, andere stehen mit den Zellen in inniger Verbindung. Man kann daher eine Einteilung machen: in eine fibrilläre Zone mit Gliazellen, Sternzellen und Zellen mit einem kometenschweifähnlichen Fortsatz, in eine Zone mit polymorphen Zellen und in eine Zone mit synzytialen Bildungen.

In der fibrillären Zone kommen zwei Faktoren in Betracht, die das normale Nervengewebe davon scharf unterscheiden lassen: die beträchtliche Zellenvermehrung und die relative Verminderung der Gliafasern, die der Dicke nicht ganz entspricht. Hier in der den größten Platz einnehmenden Zone liegen Gliazellen, von denen einige direkt in die Fibrillen auslaufen, andere haben dagegen wieder gar nichts mit den Fasern zu tun. Die Zellen sind darnach ebenfalls verschieden, Spinnenzellen mit Fortsätzen verschiedener Art in Länge, Zahl, Stärke versehen, größerer oder geringerer Färbbarkeit des Kerns, reichem, stark entwickeltem Protoplasma oder weniger reichlichem, ferner finden sich Zellen von Roßschweif- oder Kometenschweifgestalt; dem gegenüber Zellen ohne jeden Fortsatz, ohne Beziehung zu den Gliafasern, fast ohne Zelleib, auf Gliakerne reduziert. An einigen Stellen liegen alle angeführten Zellarten bunt durcheinander. Endlich gibt

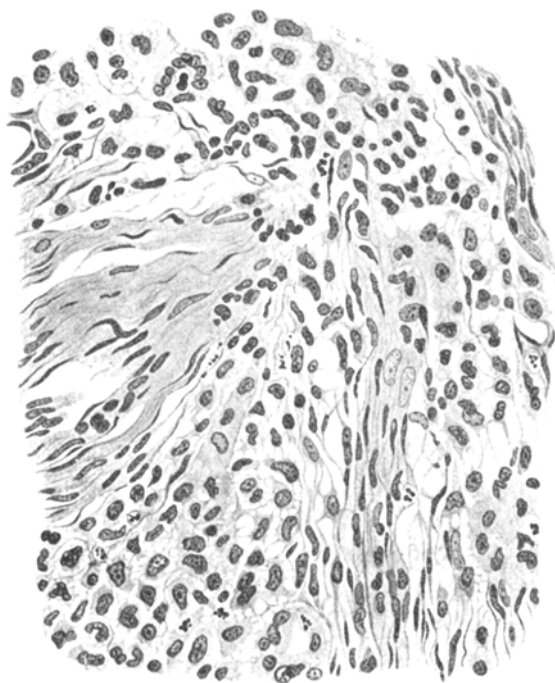


Fig. 20.

es in dieser Zone einige Stellen, die nur aus Gliafasern zusammengesetzt erscheinen, die Fasern haben verschiedenes Aussehen, Dicke, Richtung, verflechten sich, Zellen fehlen da vollständig. Solche Stellen grenzen an die mit reichlichem fibrillären Bindegewebe an, stehen auch direkt mit dem fibrösen Gewebe in Beziehung. Ich halte die Zellen der fibrösen Stellen mit ihren verschiedenen reichlichen Kernen nicht nur für Erzeugnisse aus umgewandelten Adventitiazellen der Blutgefäße oder aus Leukozyten, sondern ich glaube, daß auch gliomatöse Zellen sich in eine fibröse Glia umwandeln können. Diese Zone würde also von vier verschiedenen Arten gliomatösen Gewebes gebildet werden: 1. von fibrillärer Glia mit Gliazellen, 2. mit sternförmigen Zellen, 3. mit Gliazellen, Sternzellen und Kometenschweifzellen im Gemisch und 4. von ausschließlich fibrillärer Glia.

Die Zone mit polymorphen Zellen ist weniger ausgedehnt als die vorige, die Zellen sind so verschieden untereinander, daß man sie kaum alle beschreiben kann: Spinnenzellen verschiedener

Größe, mit Fortsätzen, deren Länge und Dicke variiert, daneben Zellen fast ohne Protoplasma, von Roßschweif- oder Kometenform, birn- oder spindelförmige Zellen mit oder ohne Ausläufer, mit runden oder spindelförmigen Kernen, die sich intensiv färben lassen, große sechseckige oder polygonale Zellen mit kurzen dicken Fortsätzen, Riesenzellen mit ganz verschiedenartig gestaltetem Leib, ganz wechselnder Kernform und -lagerung, meist stark färbbar, einige auffällig symmetrisch, Zellen gliomatöser Art, die ich als hypertrophische Elemente lieber ansehen möchte als aus Synzytien entstanden. In dieser Zone sind die Fibrillen sehr spärlich oder überhaupt gar nicht vorhanden, die meisten stehen mit den Spinnenzellen in unmittelbarem Zusammenhang.

Die Zone mit synzytialen Bildungen ist die am wenigsten verbreitete. Die Zellen mit unregelmäßig gestaltetem stark entwickelten Protoplasma herrschen vor. Sie haben viele Fortsätze, meist kurz und dick, ausnahmsweise verzweigt, die Kerne sind rund, oval oder nierenförmig, nicht sehr regelmäßig, meist halbkreisförmig, bis vier können in einer Zelle liegen, Chromatin ist nicht sehr

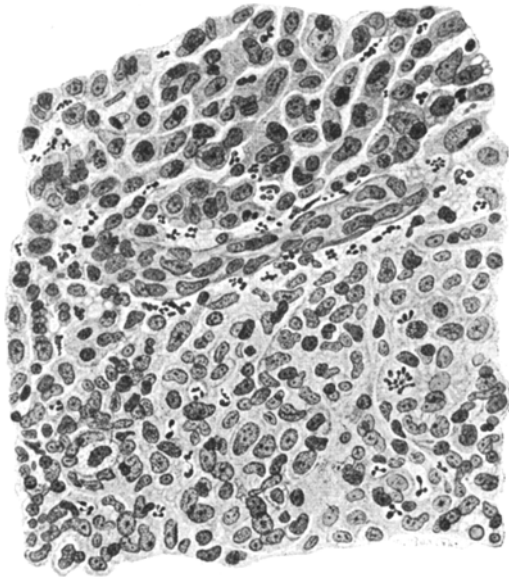


Fig. 21.

reichlich, es bildet ein sehr feines Netzwerk, das ein oder mehrere Chromatinklümpchen trägt. Alle Zellen dieser Zone stehen miteinander durch Fortsätze in gegenseitiger Berührung, das gibt eine Art retikulären Synzytiums mit ganz unregelmäßigen Maschen, daran ist die verschiedene Größe der Zellen schuld und die wechselnde Länge der Ausläufer. Die Zellen bilden für das synzytiale Netz die Knotenpunkte.

Der endotheliomatöse Anteil ist viel beschränkter als der gliomatöse, seine Art ist leicht zu erkennen an der Gestalt der Zellen, an ihrer Anordnung, an den engen Beziehungen zwischen den Geschwulstzellen und den Gefäßendothelien, welche deutlich machen, daß die Zellen, welche die innerste Struktur dieses Geschwulstteiles zusammensetzen, direkt von den Gefäßendothelien herkommen.

Der Zelleib ist rund, oval oder polygonal, ziemlich groß, fein granuliert, der Kern rund oval oder nierenförmig, meist halbrund, mit feinem Chromatingerüst und ein oder zwei Kernkörperchen.

Die Zellen liegen in Nestern oder Strängen, jedesmal von feinem fibrillärem Bindegewebe umgrenzt. Die Stränge verlaufen meist gewunden, bisweilen verzweigen sie sich, die Enden der Verzweigungen bleiben frei oder verflechten sich, bilden dann ein Netzwerk mit ungleichen Maschen. Wenn die Zellstränge sich vereinigen, bilden sich Haufen mit mosaikartig dicht gedrängten Zellen aus, ohne daß da Bindegewebe zwischen ihnen liegt.

Die Beziehungen dieser Zellen zu den Endothelzellen der Blutgefäße des Gehirns haben Anlaß gegeben, das in Rede stehende Gewebe für endothelial zu halten. Ganz deutlich sieht man das nur an den Stellen, wo das neugebildete Gewebe die mosaikartige Zusammensetzung in Gewebsträngen oder Alveolen hat. Nicht nur die Gestalt ist die gleiche, die Zellen der Stränge, der Al-

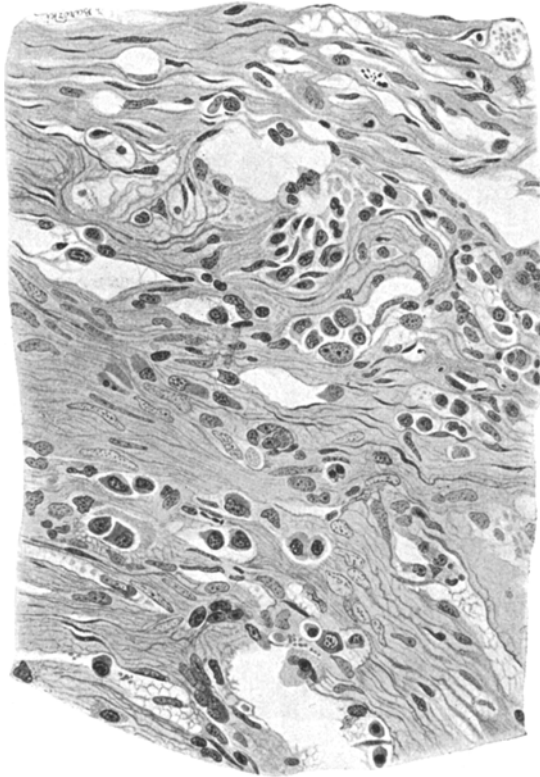


Fig. 22.

veolen, des mosaikartigen Gewebes sind wie die wuchernden Endothelzellen anzusehen, die letzteren bilden aber auch die Matrix der anderen.

Es finden sich Kapillaren, die von der Wucherung vollständig verstopft sind, andere, in denen die vermehrten Endothelzellen sich schon von der Wand gelöst haben, sich ins Nervengewebe verbreiten und in Strängen oder Zellhaufen angeordnet werden, in denen das Gefäß das Zentrum bildet. An einigen Stellen mit anaplastischer Endothelwucherung sehen die von der Wucherung umgebenen Gefäße auf dem Querschnitt wie die zwiebelschalenähnlich gebauten Hornperlen der Kankroide aus. Die Endothelzellen liegen wie Dachsteine und sind wie die Blätter einer Zwiebel um die Gefäße, von denen sie herkommen, gelagert.

Dieser kurze Bericht hat sehen lassen, daß bei fünf geimpften Hunden in drei Fällen eine diffuse noduläre Meningitis sarkomatöser Natur entstanden war, und in zwei Fällen lagen in der Nervensubstanz der Hemisphären zirkumskripte Neubildungen, die aus glio-endotheliale Gewebe bestanden, also echte Karzinome oder Archiblastomesenchymome des Gehirns. Auch gab es hier, ebenso wie bei Tieren, die spontan solche Geschwülste haben, keine Metastasen, sei es, daß es sich um eine sarkomatöse oder um eine endotheliomatöse, peritheliale oder gliomatöse Neubildung handelte.

Der Schluß, der aus den Arbeiten von Sanfelice, Galeotti und Pentimalli und aus den meinigen als Widerlegung des siebenten Einwandes gezogen werden kann, ist der, daß die epithelialen, sarkomatösen, endothelialen, perithelialen und glio-endothelialen Neubildungen bei Hunden, die mit Blastomyzetentoxinen geimpft waren, mit Metastasen unter Kachexie den Tod der Tiere herbeiführend nicht als zufällige Befunde aufgefaßt werden dürfen, sondern als Prozesse, die allein und ausschließlich von der Wirkung der eingeimpften Toxine der Blastomyzeten abhängig sind.

Wenn bei Impfung in die Bauchhöhle die Geschwulst sich ausnahmsweise nicht hier, sondern an einer anderen Stelle des Körpers entwickelt, wie es aus den erwähnten Arbeiten öfters zu sehen ist, so läßt das wiederum die Pathogenese der bösartigen Geschwülste in helles Licht stellen, es erklärt einerseits, warum sich beim Menschen und den höheren Wirbeltieren der Krebs an einer bestimmten Stelle entwickelt, andererseits, warum in einer sehr großen Mehrzahl der Fälle die Karzinome sich da entwickeln, wo schon vorher eine längere Einwirkung traumatischer, chemischer, thermischer oder infektiöser Art stattgefunden hatte.

Diese Versuche zeigen, daß die verschiedensten Reize als prädisponierende Momente den höchsten Einfluß für die Entstehung der Karzinome haben, nicht aber, wie man früher annahm, als ursächliche Momente in Betracht kommen, was heute nur noch wenige Forscher glauben.

Mit diesen Versuchen verstehen wir, warum ein Epitheliom der Zunge sich häufiger auf einer Leukoplakie, auf einem syphilitischen Gumma oder einem durch dauernden Stoß eines kariösen Zahnes betroffenen Ort entwickelt, warum der Lippenkrebs da sitzt, wo das Pfeifenrohr oder die Zigarrenspitze gewöhnlich drücken, warum der Wangenkrebs öfters von dem an der Grenze eines lupösen Geschwürs liegenden Epithel ausgeht, warum das Magenkarzinom den Pylorus bevorzugt und nicht selten die Ränder eines neurotrophischen Geschwürs, warum Sarkome des Knochens und Periosts an den Stellen sich bilden, wo vorher eine Fraktur gesessen hat, warum das Sarkom, Epitheliom oder Spermioblastom des Hodens sich an den Stellen entwickeln, wo eine äußerliche traumatische Einwirkung stattgefunden hat, warum viele Krebse sich in abgeschnürten Organstücken bilden, Hypernephrome von Nebennierenkeimen im Gehirn, in der Leber, in der Niere usw. oder in spontan dislozierten Organen, wie das Sarkom im Hoden, der im Leisten-

kanal zurückgehalten ist, warum viele Hautkarzinome aus Verbrennungsnarben ihren Ursprung nehmen, warum die Gliome, Sarkome, Endotheliome des Gehirns und der Dura da sitzen, wo ein Trauma eine Verletzung herbeigeführt hatte usw. usw.

Die experimentelle Erzeugung eines Karzinoms beim Hunde sagt also: da, wo sich das Karzinom bildet, müssen notwendigerweise Zellen unter besonderen Bedingungen liegen, ihre Rezeptoren sind durch die haptophoren Gruppen der Toxinmoleküle zu binden, die Toxine der Parasiten der spezifischen Erreger der Geschwülste.

Die besondere Aufnahmefähigkeit einer Zelle oder einer Zellgruppe kann nicht anders verstanden werden als eine Schwächung ihrer physiologischen Resistenz, welche sie anaplastisch werden läßt, d. i. in unserem Fall karzinomatös. Nichts weiter kann die Zellen befähigen, Matrix einer Geschwulst zu werden. Man sieht also beim Menschen den Krebs sich an der Stelle entwickeln, wo Zellen liegen, die früher durch irgendeinen Reiz aufnahmefähig gemacht worden sind oder, wie Menetrier sagt, pathologisch ausgewählt, um Matrix des Krebses werden zu können, diese Zellen blieben anaplastisch, in ihrer chemischen Lebenstätigkeit verändert durch das Antigen der spezifischen Krebsparasiten.

Diese Auseinandersetzungen haben ihren Wert nicht nur für die einfachen Karzinome, sondern auch für die zusammengesetzten, für die Geschwülste also, die in ihrem innersten Bau auf Gewebe zurückführen, die aus der Zeit der Archiblast- und Mesenchymbildung herkommen, und die ich in meinem Handbuch deswegen Archiblastomesenchymome genannt habe.

Der achte Einwand der Gegner der Blastomyzetentheorie der Karzinome wie überhaupt der Parasitentheorie der Geschwülste sagt in bezug hierauf: wenn es auch verständlich wäre, daß ein Parasit ein einfaches Karzinom hervorrufen kann, so ist es unverständlich, wie ein aus Abkömmlingen aller drei Keimblätter zusammengesetztes Karzinom dadurch entstehen soll, denn der Parasit kann unmöglich Gewebe da wachsen lassen, wo sie physiologisch nicht vorkommen. Wenn die Krebse aus zwei oder drei Keimblättern sich wirklich bilden, ist es zur Erklärung ihrer Herkunft nötig, die Parasitenidee fallen zu lassen und wieder auf die intrauterinen Gewebseinschlüsse zurückzukommen, besonders auf die wenig oder gar nicht differenzierten.

Wie ich beweisen werde, ist nun aber die Entstehung der zusammengesetzten Karzinome, abgesehen von gewissen Einzelheiten derjenigen der einfachen Krebse, vollständig gleichzustellen und steht mit der Parasitentheorie der Geschwülste im allgemeinen wie mit der Blastomyzetentheorie der Karzinome im besonderen in bester Harmonie.

Die zusammengesetzten Karzinome oder Archiblastomesenchymome sind in bezug auf ihre Entstehungszeit zu unterscheiden in erworbene und angeborene, und letztere in bezug auf ihr klinisches Verhalten, in maligne und benigne. Des-

wegen und mit Rücksicht auf den Sitz der Geschwülste unterschied ich in meinem Handbuch drei Gruppen:

a) kongenitale benigne, die sich an irgendeiner Stelle des Körpers entwickeln können, und kongenitale maligne, die in der größten Zahl der Fälle in der Niere der Kinder sitzen;

b) erworbene maligne, die vorzugsweise in drüsigen Organen gefunden werden, in der Vagina, im Magen, in der Gallenblase, im Darm, Uterushals und -körper, in der Harnblase, im Vas deferens, im Nervensystem usw.

c) erworbene, am bösartigsten von allen, die man kennt, allein im Eierstock und Hoden zu finden.

Die Histogenese der Karzinome ist für jede der drei Gruppen auf andere Art zu erklären. Ich nehme als Grundlage ihrer Neuordnung die verschiedenen Bedingungen, die sich aus den von ihrem feineren anatomischen Bau abhängigen Beziehungen ergeben, ferner die durch die embryologische Forschung aufgedeckten Tatsachen und unterscheide auf Grund eigener histologischer Untersuchungen drei Arten zusammengesetzter Karzinome oder Archiblastomesenchymome: a) blastomerische, b) metaplastische, c) ovospermiogonische.

Die blastomerischen umfassen die gutartigen Dermoidzysten und die zusammengesetzten Nierenkarzinome der Kinder. Wie ihr Name anzeigt, wird ihr Bau durch die Blastomerenlehre von *Bonnet* und *Marchand* erklärt. An jeder Stelle des Körpers können diese Geschwülste sitzen. Während der Organbildung beim Fötus können aberrierende Blastomeren an den verschiedensten Stellen eingeschlossen werden, trotzdem ist der Sitz der malignen Geschwülste ein mehr beschränkter, als man theoretisch annehmen durfte, und weniger ubiquitär als der der gutartigen. Sie sitzen fast nur in der Niere der Kinder, haben einen sehr zusammengesetzten Bau, an dem oft Abkömmlinge aller drei Keimblätter beteiligt sind.

Wie geht nun bei diesen vorausgeschickten Überlegungen die Gewebsbildung der zusammengesetzten blastomerischen Geschwülste vor sich? Gesetzt, daß die Blastomeren in Gewebe oder Organen des Embryo sowohl Dermoidzysten als auch die zusammengesetzten Nierenkarzinome erzeugen können, so erhebt sich von selbst die Frage: Wodurch kommt die intrauterine Wucherung zustande? Bei Beiseitlassung der zystischen Embryome sage ich, daß die Blastomerenwucherung im malignen Sinne nicht anders verstanden werden kann, als wenn man annimmt, daß zu einem bestimmten Zeitpunkt der Schwangerschaft das spezifische Toxin des oder der Krebserreger, das im Mutterblut gekreist hat, das Plazentafilter durchdringt und in den fötalen Kreislauf gelangt, hier erreicht das Toxin die Blastomeren der Urniere, wird an ihre Rezeptoren gebunden und wandelt die Zellen anaplastisch in karzinomatöse um. Das blastomyzetische Toxin kann ohne Schaden im Blut einer Schwangeren kreisen, wenn es nicht an pathologisch

veränderte Zellen stößt, mit deren Rezeptoren sich seine haptophoren Gruppen verbinden würden.

So lassen sich die zusammengesetzten Nierenkarzinome der Kinder erklären. Im Falle, daß nun bei Ektopie und Einschluß von Blastomeren in Gewebe und Organe eines Embryo im intrauterinen Leben ein Reiz auf das Protoplasma solcher Blastomeren ausgeübt wird oder nicht, der von einem spezifischen Parasitentoxin abstammt, so ergibt sich: im ersten Fall eine maligne Geschwulst, ein zusammengesetztes Nierenkarzinom, im zweiten Fall bildet sich ein gutartiges Archiblastomesenchymom, ein zystisches Embryom oder kongenitales Dermoid.

Zu den metaplastischen Archiblastomesenchymomen sind die erworbenen zusammengesetzten Karzinome zu rechnen, einige von großer Malignität, andere von geringer, die Bildung geschieht stets aus Teilen des Gewebes, in dem sie liegen und sich entwickelt hatten. Ihre Entstehung kann durch Metaplasie des Epithels oder Bindegewebes zustande kommen, die durch den Antigenreiz des oder der Krebserreger entfacht wird.

In dieser Beziehung bewahrheitet sich das, was ich im Handbuch über die Binde substanzgeschwülste, Myxosarkome, Chondrosarkome, Endotheliosteome usw. gesagt habe. Das Parasitenantigen übt zu gewisser Zeit einen Einfluß auf Bindegewebs- und Epithelzellen aus, es verändert deren chemische Lebenstätigkeit und wandelt sie in anaplastischem Sinne um. Andererseits geht es mit seiner Wirkung auf das Bindegewebe bis zur äußersten Grenze, so daß die Zellen des eigentlichen Bindegewebes mit Einschluß der Endo- und Perithelien der Gefäße einen rückläufigen Weg gehen, sie erlangen die Eigenschaft der primordialen Mesenchymzellen, von denen alle die verschiedenen Gewebe mit einer Grundsubstanz abstammen. Diese Eigenschaft gibt ihnen das Vermögen, Grundsubstanz zu bilden, fibrilläre, schleimige, knorpelige oder knöcherne, und zu gleicher Zeit verwandeln sich die Zellen in Schleim-, Knorpel- oder Knochenzellen.

Die ovospermatogonischen Archiblastomesenchymome schließlich sind unter den zusammengesetzten Geschwülsten die bösartigsten, die man kennt, sie bestehen histologisch aus allen Geweben, die sich im Embryo finden, und entstehen stets im Hoden oder Ovarium. Als Matrix können sie nur die physiologisch in diesen Organen liegenden Ovoblasten und das reife Ovulum beim Weibe und die Spermatoblasten beim Manne haben, Zellen, welche an sich die Kraft besitzen, unter bestimmten pathologischen Reizen alle verschiedenen Gewebe zu erzeugen, aus denen die einzelnen Karzinome sich zusammensetzen. Sie verhalten sich ebenso wie die übrigen Körperzellen, wenn von dem Antigen der spezifischen Krebsparasiten ein Reiz, der zu der Veränderung der Zellen führt, ausgeübt wird. Mit einem Unterschied jedoch, denn während die übrigen Zellen, die die Funktionen im Körper ausführen, sich vermehren und stets mit Bildung von Tochterzellen reagieren, welche den Mutterzellen gleichen, so daß Epithel- und Bindegewebszellen nichts anderes als Epithel- und Bindegewebszellen hervorbringen, entziehen sich die

Zellen des Keimgewebes, die Zellen, welche die Art zu erhalten bestimmt sind, der allgemeinen Regel.

Sie erzeugen nicht Tochterzellen, die den Mutterzellen gleichen, sondern wenn sie erst einmal ihre volle Entwicklung und Reife erlangt haben, sind sie imstande, alle Zellen zu bilden, aus denen sich die Gewebe und Organe eines erwachsenen Menschen zusammensetzen. Der Grund dafür ist darin zu suchen, daß die Zellen des Keimgewebes im Gegensatz zu dem Körpergewebe dadurch, daß sie den Ursprung aller Zellen darstellen, die zu einem bestimmten physiologischen Zeitpunkt ein eigenes Wesen bilden können, in ihrem Protoplasma das Keimvermögen enthalten, von welchem nach Vereinigung des reifen Eies mit dem Spermatozoid die drei Keimblätter ihren Ursprung nehmen können. Bei voller Entwicklung oder Reife erzeugen diese Zellen bei ihrer Vermehrung also nicht Zellen gleicher Art, und die reife Eizelle nicht wieder reife Eizellen, sondern die ersteren beginnen bei physiologischem Verhalten den Prozeß, der zur Bildung der Ovo- und Spermioblasten führt, und mit der Erzeugung des Ovulums (die Ovula bilden sich nur ein einziges Mal) und der Spermie seine Vollendung findet, während die Eizelle mit dem Spermatozoid vereinigt, zur Segmentation schreitet, in die drei Keimblätter differenziert wird, aus deren Zusammensetzung die Bildung eines neuen Lebewesens resultiert. Bei Anwendung dieser Bemerkungen auf die Histogenese der Ein-, Zwei- oder Dreikeimblätterabkömmlinge enthaltenden zystisch-soliden Geschwülste des Ovariums und Hodens, wie es die Chorionepitheliome darstellen, ergibt sich hieraus: die Zellen des männlichen und weiblichen Keimgewebes werden, durch spezifisches Parasitenantigen in ihrem Protoplasma biochemisch verändert, eine schrankenlose, atypische, anaplastische Wucherung beginnen, die notwendig zur Bildung maligner Geschwülste führen muß. Diese enthalten infolgedessen in ihrer inneren Zusammensetzung ein Gewebe aus embryonalen Zellen, welche von allen drei Keimblättern abstammen.

Unter solchen Voraussetzungen habe ich die Ätiologie der Karzinome erklärt. Das Antigen der Parasiten wirkt auf das reife Ovulum, ändert dessen chemische Lebenstätigkeit in anaplastischem Sinne, indem es eine Wucherung erregt. Die Wucherung ist atypisch und regellos, weil die Ursache der Zellenvermehrung nicht der physiologische Reiz war, den das Spermatozoid abgibt, sondern ein pathologischer Reiz, vom Parasitenantigen bedingt. Eine solche atypische regellose Wucherung mußte, bei der zeugenden Allgewalt der Eizelle, notwendig zur Bildung einer Geschwulst führen, an deren Bau Abkömmlinge aller drei Keimblätter teilnahmen. Wie Lankster, Boveri, Driesch, Wilson, Carazzi, Conklin usw. nachgewiesen haben, besteht im Plasma des reifen Eies, schon vor der Segmentation, die durch Vereinigung des Eies mit dem Spermatozoid angeregt wird, die sogenannte Prälokalisation des Keimplasmas oder die vorzeitige Differenzierung in die drei Keimblätter.

Sind Vertreter der drei Keimblätter in Form pathologisch segmentierter Zellen oder pathologischer Blastomeren angelegt, dann kann die anaplastische Wucherung in einer einzigen Richtung sich entwickeln, obwohl sie in allen drei Richtungen sich ausbreiten könnte, also die verschiedenen Gewebe, die vom Endo-, Meso- und Ektoderma abstammen, hervorbringen kann. So kann es zur Entwicklung nur eines Gewebes kommen, während in der Entwicklung der anderen ein Stillstand eintritt. Wenn die anaplastische Wucherung Abkömmlinge aller drei Keimblätter hervorbringt, dann gibt es ein solides tridermisches Embryom, überwiegen die von zwei Keimblättern abstammenden Zellen, dann gibt es ein solides bidermisches Embryom, bei Entwicklung nur eines einzigen Gewebes ein solides monodermisches Embryom.

Wenn eine durch spezifisches Parasitenantigen zur anaplastischen Wucherung angeregte Eizelle ein Mehr erzeugen kann, so ist sie nach meinem Dafürhalten auch fähig, ein Weniger hervorzubringen. Damit habe ich die Ätiologie und die Histogenese der primären Chorioepitheliome des Eierstocks und Hodens und aller soliden Embryome der männlichen und weiblichen Keimdrüse erklärt, beim Mann muß man natürlich an die anaplastische Wucherung der Spermatoblasten und nicht der Spermatozoide denken.

Die Entwicklung der Eizelle, man kann auch Ovogonium dafür sagen, beim Zustandekommen des soliden Embryoms und des Chorioepithelioms im Ovarium kann nicht verschieden sein von der des Spermatogonium bei Entstehung der entsprechenden Hodengeschwülste. Dabei ist vorauszusetzen, daß das Spermatogonium dem Ovogonium äquivalent ist, in weiterem Sinne also auch dem reifen Ei, es ist der kontinuierliche Erzeuger der Spermatozoide ebenso wie das Ovogonium in der ersten Periode des Lebens der Erzeuger der Eier ist.

Mit dieser Theorie gelang es mir, die Entstehung der Keimdrüsengeschwülste zu erklären, ferner auch die der Geschwülste mit Schilddrüsen- und Nebennierenbau, der Myome, Chorioepitheliome usw. im Ovarium sowie der Enchondrome, Myome, Enchondromyome, Chorioepitheliome usw. im Hoden, Geschwülste, welche nach meiner Ansicht nicht anders anzusehen sind als nach dem Maß der monodermischen Ovo- und Spermioblastome und infolgedessen als richtige eigene Archiblastomesenchymome ovo- oder spermioblastischer Natur.

* *

Nach diesen Auseinandersetzungen muß man den Krebs als eine Krankheit ansehen, deren erste Phase von dem Eindringen, dem Leben, der Vermehrung und der Entwicklung der spezifischen Parasitentoxine im Körper, in dem der Krebs zur Entwicklung kommt, gegeben ist, und deren zweite Phase von der Vereinigung des Toxins mit jener Gruppe von Zellen im Körper gebildet wird, die sich in einem besonderen pathologischen Reizzustand befinden, der der Vereinigung geneigt war

und die anaplastisch verändert waren. Wenn das nun geschehen ist, hat sich der Krebs gebildet und, wie zuerst Maffucci und Sirleo deutlich zeigten, bildet sich weiter, auch wenn der Parasit stirbt; denn wenn erst einmal spezifische Toxine an pathologisch gereizte Zellen, die krebsig werden müssen, gebunden sind, und diese Zellen den ersten Krebskern gebildet haben, dann werden sich die Toxine nicht mehr von ihnen trennen und die anaplastisch veränderten Zellen werden fortfahren, sich zu vermehren ad infinitum und neue Generationen anaplastischer Zellen zu erzeugen, die ihrerseits wieder neue Generationen hervorbringen, so setzt sich der Prozeß ohne Aufhören weiter fort.

Darnach kann der Krebs folgendermaßen definiert werden: er ist der Ausdruck einer eigenartigen biochemischen Veränderung des Protoplasmas einer Zellgruppe des tierischen Körpers infolge der direkten Einwirkung der Antigene von Blastomyzeten und anderen noch unbekannten Parasiten, kraft deren die Zellen anaplastisch geworden sind, d. h. sie gehen eine hochgradige Veränderung ein, wodurch sie sich von den Mutterzellen stark unterscheiden. Die daraus hervorgehende Abart wird immer stärker wachsen, sie entwickelt sich unabhängig und wird fähig, einen Prozeß eigner Art, infektiöser oder entzündlicher Natur, zu erzeugen und zu unterhalten: das Karzinom. Einmal erst vom normalen Protoplasma abgesondert, wird er ohne Grenzen fortfahren zu existieren und sich dauernd und schrankenlos zu vermehren überall im Körper, wohin er auf dem Blut- oder Lymphwege verschleppt ist; dort gedeiht der Prozeß und gibt zum Unterschied von irgendeiner anderen Körperzelle, die nicht anaplastisch verändert war, der Bildung eines sekundären Krebses Raum, der in der größten Zahl der Fälle histologisch ebenso wie der primäre Krebs gebaut ist.

Die natürliche Folge dieser Definition ist die Trennung der malignen Geschwülste von den gutartigen. Sie müssen als Infektion und als Entzündung eigener Art angesehen werden, wenn es richtig ist, wie ich glaube, daß die Infektion nichts anderes als eine Entzündung darstellt.

Ich glaube, daß jedesmal, wenn in ein Lebewesen pathogene Keime eindringen, dort leben und sich vermehren, dort eine Entzündung entsteht, daß Entzündung gleichbedeutend mit Infektion ist und daß ohne Infektion mit pathogenen Keimen keine Entzündung auftreten kann.

Bei der karzinomatösen Neubildung als Folge spezifischer parasitärer Infektion wird der Vorgang einer Infektion und also auch einer Entzündung genau nachgeahmt. Deswegen müssen die malignen von den gutartigen Neubildungen ganz getrennt werden, welche alle die Eigenschaften einer einfachen Hypertrophie und Hyperplasie in sich tragen, zu deren Entstehung man nicht Parasiten zu Hilfe rufen darf. Die Ursachen sind anderer unbekannter Art, nicht auszuschließen sind die neurotrophischen.

Für die Erklärung des Karzinoms als eines Infektions- und Entzündungsprozesses eigner Art sprechen alle klinischen, pathologisch-anatomischen, histo-

genetischen und ätiologischen Umstände: die Ulzeration und Metastasenbildung auf Blut- und Lymphwegen an der Stelle, wo die Zellen liegen bleiben, Metastasen infolge spezifischer Tätigkeit der Krebszelle oder Metastasen infolge direkter oder indirekter Infektion der Krebszelle. Ferner die sehr charakteristische Fieberreaktion, die fast stets dabei auftritt (Lucatello und Giordano d. Jüng.), die Rötung und lokale Temperatursteigerung, fast stets anzutreffen, immer bei Krebsen mit akutem oder foudroyantem Verlauf; die Vermehrung der Leukozyten im Blut, sehr häufig zu finden, die toxiämische Kachexie, von welcher der ganze Stoffwechsel schlecht beeinflußt wird, die Fähigkeit, nach Exstirpation auf chirurgischem Wege, zu rezidivieren, die toxiämischen Veränderungen aller Zellen des gesamten Körpers einschließlich des zentralen und peripherischen Nervensystems; der histologische Bau, das mikroskopische Aussehen, das Wachstum, die Verbreitung, die Funktionsstörung, die Degeneration und Nekrose der Zellen, die den Krebs zusammensetzen, der Reichtum an Leukozyten, hyperchromoplasmatischen, granulierten, hypermegaloblastischen oder hypertrophischen Zellen mit einem oder mehreren Kernen, die Reaktion des Bindegewebes, die Metaplasie der im Bindegewebe liegenden Leukozyten und der übrigen Bindegewebszellen: alles spricht zugunsten eines infektiösen also entzündlichen Prozesses und wegen der angeführten Besonderheiten für einen Infektions- oder Inflammationsprozeß „sui generis“.

Die Parallele mit den Entzündungsprozessen im allgemeinen muß für die malignen Neubildungen im besonderen auf die nodulären oder infektiösen granulomatösen Entzündungen ausgedehnt werden. Man kann annehmen, daß die Infektions- oder Entzündungsprozesse auf der einen Seite zu Eiterungen, auf der anderen zu Karzinomen führen, eine Anschauung, der sich Roger und Menetrier anschlossen, von denen der letztere, obwohl strenger Gegner der parasitären Theorie der Karzinome, keinen Augenblick zauderte zu sagen: alle anatomischen Zellveränderungen beim Krebs finden sich bei den durch entzündliche Prozesse veränderten Zellen wieder mit dem Unterschied, daß für die bindegewebigen Krebse die akuten und subakuten Entzündungen die besten Vergleichsobjekte abgeben, während für die epithelialen Krebse sich die chronischen Entzündungsformen mehr zum Vergleich eignen.

Deswegen habe ich auch schon in meinem Handbuch geschrieben: das Paradigma für die Geschwulstzelle ist nicht die normale, sondern die pathologisch veränderte Zelle, wie sie bei infektiösen oder entzündlichen Prozessen sich findet. Alle Anomalien der Form, alle Abweichungen in der Entwicklung und Vermehrung gibt es geradeso gut bei den vielfältigen akuten, subakuten und chronischen Entzündungen oder Infektionsprozessen. Bei Karzinomen mit polymorphen Zellen, den Archiblastomesenchymomen, finden sich nebeneinander alle Erscheinungsformen, welche die verschiedenen akuten, subakuten und chronischen Prozesse hervorbringen.

Die Karzinome bilden von pathologisch-anatomischer und klinischer Seite das letzte Glied in der ununterbrochenen Reihe der infektiösen oder entzündlichen Prozesse, von denen das erste die Eiterungen waren; vom histologischen Standpunkt betrachtet, wiederholen die Karzinome die Veränderungen bei der Entzündung in der Weise, daß zuerst ein präkarzinomatöses Stadium durchlaufen werden muß, bei dem sich alle Zellformen finden, die beim Übergang einer akuten in eine chronische Entzündung angetroffen werden. Deswegen kann man logisch schließen: wie in der Physiologie die Ontogenese die Rekapitulation der Phylogenese ist, so stellt in der Pathologie die Entstehung des Krebses eine Rekapitulation der Entstehung der Entzündung dar.

Die Schlußfolgerungen, die ich aus allen meinen Auseinandersetzungen ziehe, sind die folgenden:

1. Nach dem heutigen Stande pathologisch-anatomischer und klinischer Untersuchungen muß der Krebs als Infektion oder Entzündung „sui generis“ betrachtet werden, deswegen muß man die gutartigen Geschwülste vollständig davon trennen, dagegen besteht mit den Infektionen und Entzündungen im allgemeinen und mit den infektiösen Granulomen im besonderen eine innige Verwandtschaft.

2. Die pathologisch-anatomischen, klinischen und therapeutischen Untersuchungen bestätigen, daß die Ätiologie der Karzinome durch mehrere Parasitenarten und deren Toxine gebildet wird, die Blastomyzeten und ihre Toxine stellen nur einen bekannten Faktor aus der großen Reihe der bis jetzt noch unbekannten Erreger des Krebses dar.

XIII.

Kultivierungsversuche von leukämischem Blute.¹⁾

(Aus dem Laboratorium der Allgemeinen Pathologie der Kaiserlichen Universität zu Tomsk.)

Von

Prof. Dr. P. P. A w r o r o w und Laboranten Dr. A. D. T i m o f e j e w s k i j.

(Hierzu 6 Textfiguren.)

Im vorigen Jahre hielten wir am 29. Februar 1912 in der Sitzung der Gesellschaft der Naturforscher und Ärzte an der Kaiserl. Universität zu Tomsk einen

¹⁾ Vortrag gehalten am 28. Februar 1913 in der Gesellschaft der Naturforscher und Ärzte an der Kaiserl. Universität zu Tomsk.