DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Sechszehnter Jahrgang.

Redacteur Sanitäts-Rath Dr. S. Guttman in Berlin W.

Verlag von Georg Thieme, Leipzig-Berlin.

I. Ueber das Wesen und die Erkennung der Carcinombildung.

Von Prof. E. Klebs.

Neue Versuche, auf experimentellem Wege die Carcinomfrage zu lösen.¹⁾

Die bisherigen Versuche, die Genese der Carcinome auf experimentellem Wege zu lösen, haben zu keinen entscheidenden Ergebnissen geführt. Die von der parasitären Anschauung ausgehenden Culturversuche haben zwar bisweilen eine Reihe verschiedenartiger bacterieller Organismen in Carcinomen nachgewiesen, ohne dass es indess gelungen ist, unter denselben zuerst die notwendige Constanz fremdartiger Bildungen nachzuweisen, dann irgend einen Organismus zu finden, welcher die Reproduction der pathologischen Störung hervorzurufen imstande wäre. Da Carcinom in hinlänglicher Häufigkeit auch bei Thieren vorkommt, war die Entschuldigung nicht zutreffend, welche in vielen anderen negativen Fällen geltend gemacht werden konnte, dass es an dem geeigneten Versuchsobject fehle. Indessen ist hiemit keineswegs der Nachweis geliefert, dass überhaupt keine Carcinomparasiten existiren. Dieselben können einer Klasse angehören, welche unsere Culturmethoden noch nicht oder in nicht genügender Weise rein zu gewinnen und zu züchten gestatten. Selbst der Mangel anatomischen Nachweises würde nicht vollständig entscheidend sein.

Günstigeres haben, wie schon ausgeführt, die Uebertragungsversuche von Carcinommassen bei Thieren ergeben, und ist es in der That zweifellos gelungen, namentlich bei dazu disponirten Ratten, Carcinomgewebe der eigenen Species zur Weiterentwicklung in dem Impftier zu bringen (Hanau). Der Versuch beweist, dass dem Carcinomgewebe auch in kleinsten Mengen die gleiche gesteigerte Wucherungsfähigkeit (Blastose) anhaftet, wie wir sie im Verlauf der carcinomatösen Neubildung so oft zu beobachten Gelegenheit haben. Es bedarf zu der Entfaltung dieser Eigenschaft nicht, wie angenommen werden konnte, besonderer individueller Eigenschaften, sondern eine ganze Rasse konnte dieser Eigenschaften theilhaftig sein, eine Rassendisposition besitzen. Es legt diese Thatsache sicherlich den Gedanken nahe, dass diese Disposition auf gewissen vererbten Eigenschaften der Gewebe oder Säfte beruht, wie dies auch aus der Vererbbarkeit menschlicher Carcinome erschlossen wurde.

Leider beweisen diese so interessanten Versuche nichts für die Entstehungsgeschichte des Carcinoms; ja es konnte sogar den Versuchen von Hanau der Einwand gegenübergestellt werden, dass bei denselben nur die übertragene Substanz sich weiter entwickelt habe, indem ungewiss blieb, ob und in welcher Ausdehnung auch die Körpergewebe des Impftiers bei der Vermehrung und Propagation der carcinomatösen Massen mitwirkten. Nur soviel zeigen diese Versuche in unzweideutiger Weise, dass eine Carcinomübertragung auf Thiere der gleichen Species möglich ist, wahrscheinlich unter dem Einfluss erworbener und vererbter Eigenschaften. Der Versuch, die das Carcinom zusammensetzenden Gewebe getrennt zur Uebertragung zu benutzen, ist noch nicht gemacht worden, wird auch voraussichtlich erhebliche Schwierigkeiten besitzen. Wir können demnach nicht einmal mit Bestimmtheit angeben, ob ausschliesslich die Epithelien eines Carcinoms die Träger der Infection seien, wenn dies auch aus der Geschichte der Metastasen als nicht unwahrscheinlich hervorzugehen scheint (einzellige Infection).

¹⁾ S. die beiden ersten Artikel in No. 24 und 25 d. Wochenschr.

Aber es bleiben hier die weiteren Fragen offen, ob diesen, die Uebertragung vermittelnden Zellen der Charakter einfacher Epithelien noch zukommt, ob nicht vielmehr eine Metamorphose derselben eingetreten sei, ähnlich jenem Zustande, wie er bei Embryonen vorkommt, indem aus einer einfachen Zelle des Ecto- und Entoblasts mesoblastische Elemente sich abspalten (Rabl). Es hätte diese Anschauung sogar manches für sich, wenn man einerseits die nothwendig vorauszusetzende Kleinheit der inficirenden Partikel (Kapillarembolie, Zahn) in Betracht zieht, andererseits die Zusammensetzung auch der jüngsten Metastase aus epithelialen und bindegewebigen Elementen. Ob diese letzteren immer erst an Ort und Stelle durch eine metabolische Einwirkung der dislocirten Epithelien gebildet werden, bleibt fraglich.

Aber auch diese Versuche nähern uns nicht demjenigen Punkte, der vor allen anderen entschieden werden sollte, nämlich der Frage, ob in den inficirenden Partikeln ausschliesslich Körperelemente, wenn auch in hochgradiger Metamorphose, vorhanden sind, oder ob fremde Organismen erst von diesen Zellen Besitz ergreifen müssen, um ihnen die pathologischen Eigenschaften von Carcinomzellen beizulegen. Dass in dem letzteren Falle nur eine sehr innige, symbiotische Verbindung der beiden Elemente die Erscheinungen erklären würde, ist bereits auseinandergesetzt worden.

Hier ist nun der Punkt gegeben, in dem man, wie ich glaube, noch einen Schritt weiter gehen kann in der zu experimentellem Zweck sich ergebenden Fragestellung. Wenn, wie es allgemein von Seiten der Experimentatoren gefunden zu sein scheint, auf die bekannten Culturböden übertragene Carcinommassen gar keine oder indifferente Organismen wachsen lassen, so kann dies ebensowohl von der Ungeeignetheit der Nährböden, wie von dem Mangel entwicklungsfähiger Organismen abhängen. Wenn man dagegen solche Culturen, um auch hier diesen Ausdruck zu gebrauchen, wie in den gelungenen Uebertragungsversuchen Hanau's und anderer in einem geeigneten Thierkörper vornimmt, so muss die Erwartung ausgesprochen werden, dass unter gewissen, passend gewählten Bedingungen eine Trennung der von vielen Seiten angenommenen und sogar, wie behauptet wird, anatomisch nachweisbaren Organismen von den Zellen des Carcinoms erreichbar sei. Die ersteren befinden sich in einem solchen Falle offenbar in den günstigsten Ernährungsverhältnissen, indem sie zunächst wenigstens in dem Symbioten vorhanden sind und weiterhin von dem Impftier eine ihren Lebensbedürfnissen entsprechende Nahrung erhalten. Wachsen die Epithelien und anderen Gewebe des implantirten Carcinoms, wie in den erwähnten Versuchen, weiter, so kann die Frage nicht mehr gelöst werden, indem alsdann wieder der Zweifel, welcher der beiden supponirten Symbioten der wirksame sei, unentscheidbar wird. Allein es ist nun eine Versuchsanordnung denkbar, in der zwar in gleicher Weise die günstigsten Lebensverhältnisse für den Parasiten vorhanden sind, aber nicht für die Epithelien, mit denen er mehr oder minder fest verbunden ist. Es kann dieses erreicht werden, indem menschliche Carcinommassen auf disponirte Thiere übertragen werden. In diesem Falle ist zunächst ein doppelter Erfolg denkbar, der alles Uebrige ausschliesst, indem entweder eine Weiterentwicklung des Implantirten stattfindet oder ausbleibt. Wenn jede Entwicklung des implantirten Gewebes ausbleibt, würde der Versuch überhaupt nichts bedeuten. In dem ersten Fall dagegen, wenn eine solche stattfindet, stellt sich die weitere Frage, welche Theile der übertragenen Neubildung weiter wachsen, und ob neben denselben noch irgend etwas anderes, namentlich der angenommenen Parasit zur weiteren Entwicklung gelangt. Die Be-

dingungen für den letzteren wären in diesem Falle offenbar besonders günstige, wenn wirklich, was nicht vorhergesehen werden könnte, die Epithelien des Carcinoms eine, wenn auch nur beschränkte oder verminderte, Lebensfähigkeit sich bewahren. In diesem allein entscheidenden Falle müsste auch eine wahrnehmbare Weiterentwicklung der Parasiten stattfinden, indem dieselben die beiden nothwendigen und hinreichenden Bedingungen ihrer Existenz in vollem Umfange vorfinden würden, den epithelialen Symbioten in dem implantirten Gewebe und die geeignete Ernährungsflüssigkeit, welche das zur Carcinombildung disponirte Impfhier liefert. Indem aber wahrscheinlich die fremden, eingepflanzten Epithelien sich doch nur mangelhaft weiter entwickeln würden, müsste die numerische Verschiedenheit in der Entwicklung der günstig und ungünstig situirten Bestandtheile die parasitären Elemente deutlicher hervortreten lassen, als dies in einem an Ort und Stelle vollständig entwickelten Carcinom der Fall ist. Finden sich dagegen diejenigen Bildungen, welche man aus irgend einem Grunde im natürlichen Carcinom als des Parasitismus verdächtig bezeichnen kann, nicht mehr vor oder nur in verminderter Anzahl, so wird man die parasitäre Natur derselben mit vollem Rechte bestreiten dürfen. Da sich dieselben in den allergünstigsten Bedingungen für ihre Weiterentwicklung befunden haben, muss das Ausbleiben einer solchen ihre Natur als Organismen in höchstem Grade zweifelhaft machen.

Auf Grund dieser Ueberlegungen wurde eine Reihe von Versuchen angestellt. Das Object für dieselben bildeten die weissen Ratten des pathologischen Instituts, welche sowohl spontane Carcinomfälle dargeboten, als auch für die positiven Impfsresultate Hanau's das Material geliefert hatten. Doch sei mit Bezug auf diese Disposition gleich hier angeführt, dass die spontanen Carcinombildungen bei diesen Thieren nicht mehr eingetreten sind, seitdem dieselben, in kleineren Gruppen abgesondert, in Zinkkästen reinlicher gehalten werden konnten, eine Maassregel, die seit länger als einem Jahre durchgeführt wurde. Es ist also wohl unzweifelhaft, dass auch bei diesen disponirten Thieren die Verunreinigung, welche in dem gemeinsam von einer grösseren Anzahl (40—60 Stück) bewohnten Raume unvermeidlich war, obwohl derselbe einen Cementboden besitzt und reichlich gespült wurde, bei der Entstehung des Carcinoms, welches sich stets am hintern Körperende entwickelte, nicht unwesentlich betheiligt war. Um den Gegenbeweis zu gewinnen, lassen wir seit Anfang dieses Jahres wieder einen Theil der Nachzucht sich frei in dem recht geräumigen, gut ventilirten und belichteten Kellerraum bewegen.

Die Versuche an diesen Thieren wurden nun in der Art angestellt, dass von frisch exstirpirten Carcinomen, die ich Herrn Collegen Krönlein danke, mit sterilisirtem Rasierrmesser keilförmige Stücke von meist 1—1,5 cm Länge, 3—4 mm Breite und etwa 2 mm grösster Dicke ausgeschnitten wurden. Durch eine kleine Incision der Bauchwand der niemals narkotisirten, sondern stets mit einem oder zwei Péans an der Nackenhaut gefassten und sonst mit den Händen fixirten Thierte wurde das Stückchen in die Peritonealhöhle eingeführt und zuerst nach oben gegen die Milzgegend hin vorgeschoben. In späteren Versuchen wurde die Lebergegend bevorzugt, die Incision unter dem Rippenbogen gemacht, und gelangte das Stück dabei bald an die obere, bald an die untere Fläche der Leber.

Solcher Versuche wurden am 9. October, am 1., 2., 7. und am 17. November je zwei oder drei gemacht, so dass im ganzen 11 Implantationen von Carcinom in die Bauchhöhle weisser Ratten gemacht wurden. Ausserdem wurden drei Mal Carcinomstücke unter die Rückenhaut implantirt. — Ein anderes Stück der benutzten Carcinome wurde mit Flemming'scher Chromessigsäure fixirt und zur mikroskopischen Untersuchung vorbereitet; der Rest wurde an fünf zu diesem Zwecke isolirte Ratten verfüttert.

Die folgende Tabelle giebt die Zeiten der Implantation, die Art derselben, sodann die Zeit der Untersuchung des Implantirten, endlich das Ergebniss dieser Untersuchung, das letztere mit p. und n., (positiv und negativ) bezeichnet, je nachdem sich der fremde Körper vorfand oder fehlte.

Es wurden in die Bauchhöhle weisser Ratten implantirt:

am 9. Oct. 89	1. Nov. 89	2. Nov. 89	7. Nov. 89	17. Nov. 89
Mammacarc.	Mammacarc.	Cancr. penis	Mammacarc.	Mammacarc.

Es wurden diese Thiere getödtet:

I. 12. Oct. 89	4. Nov. 89	5. Nov. 89	11. Nov. 89	23. Dec. 89
nach 3 Tag. p.	3 Tag. p.	3 Tag. n.	4 Tag. p.	6 Tag. n.
II. 15. Apr. 90	14. Nov. 89	23. Dec. 89	23. Dec. 89	2. Apr. 90
nach 188 Tag. p.	13 Tag. n.	51 Tag. n.	46 Tag. n.	134 Tag. p.
III.			14. Apr. 90	8. Apr. 90
nach			158 Tag. p.	142 Tag. n.

Wie man sieht, können die implantirten Stückchen schon sehr frühzeitig unauffindbar werden, selbst schon nach 3 Tagen, allerdings bei Verwendung eines und desselben Präparates zur Implan-

tation. Obschon dasselbe ganz frisch implantirt wurde, war dasselbe sowohl nach 3 wie auch 51 Tagen spurlos verschwunden; es ist auffallend, dass das Peniscarcinoid, obwohl es den Formen des genninen Rattencarcinoms am nächsten steht, doch die ungünstigsten Resultate bezüglich seiner Transplantationsfähigkeit ergeben hat. Es lässt sich nicht entscheiden, ob hier der Zufall oder eine uns unbekannte Einwirkung auf das Präparat stattgefunden hat, welche vielleicht ein besonders frühes Absterben der Zellen desselben veranlasste. Möglicherweise kommt auch die geringe Masse der bindegewebigen Grundsubstanz in Betracht. Freilich ergab sich auch bei Verwendung von Mammacarcinomen einige Male ein negatives Resultat, und zwar schon nach 6 und 13 Tagen. Möglich ist es auch, dass einmal irgend ein kleiner Rest in den meist fettreichen Mesenterien übersehen ist. Aus diesem Grunde wurde in den letzten beiden Versuchsreihen die Implantation in der Lebergegend vorgenommen; auch liess ich die Thiere vor der beabsichtigten Untersuchung 2 Tage lang hungern, um die Fettmassen zu vermindern. Indess auch in diesen Fällen, in denen ein Uebersehen auch des kleinsten Restes gänzlich ausgeschlossen erscheint, ergaben sich gleichfalls, wie die Tabelle zeigt, sehr verschiedenartige Resultate, indem negative und positive Fälle sowohl nach kurzem wie nach langem Bestehen sich zeigten. Es scheint daher doch mehr die Zusammensetzung des Theiles, namentlich sein Gehalt an festem Bindegewebe, die Ursache der Verschiedenheit zu sein.

Noch ein anderer Gesichtspunkt scheint Berücksichtigung zu verdienen. Wir sehen nämlich alle in's Mesenterium implantirten Stückchen Carcinom schon nach kurzer Zeit verschwunden, mit einer Ausnahme, dem 2. Fall der I. Versuchsreihe, welcher noch nach 188 Tagen ein positives Resultat ergab. Hier handelte es sich indess um ein Stückchen, welches an der unteren Magenfläche gefunden wurde, nicht allseitig von dem Mesenterium eingehüllt. Die Bedeutung dieses Falles muss sogar zweifelhaft bleiben, da das Stück bei den Manipulationen des Auswässerns verloren ging. Nimmt man indess auch an, was durch sein Aussehen wohl gerechtfertigt erscheint, dass es sich in der That um einen Rest des implantirten Carcinomgewebes handelte, so war doch die Lagerung desselben sehr verschieden von denjenigen Fällen, in denen das implantirte Stück im Netzgewebe gleichsam eingewickelt gefunden wurde. In diesen Fällen ergaben nur der 3. Tag ein positives, der 13. und 51. dagegen ein negatives Resultat. Bei den Leberversuchen, in den beiden letzten Reihen, ist das Ergebniss in dieser Beziehung gleichfalls ein wechselndes; zwar sind die positiven und negativen Fälle gleich zahlreich, doch überwiegen die letzteren in den Fällen von längerer Dauer. Im allgemeinen lehrt eine vergleichende Betrachtung der Präparate, dass, je inniger die Verbindung des Implantirten mit dem Gewebe, desto schneller und vollständiger die Auflösung desselben vor sich geht; wo dagegen, wie an der glatten Leberoberfläche, sich nur einzelne, oft sehr zarte Adhäsionen bilden, kann die Form und auch nahezu die Grösse der implantirten Carcinomstücke nach sehr langer Zeit, bis zu 148 Tagen in unseren Fällen, gänzlich unverändert bleiben.

Die mikroskopische Untersuchung der Reste implantirten Carcinomgewebes wurde durchweg an Serienschritten der paraffinirten Objecte vorgenommen, welche in Hämatoxylin und Eosin, oft auch Orange 2 L gefärbt und in Canadabalsam eingeschlossen wurden. Schon die frühesten, nach 3 Tagen zur Untersuchung gelangenden Fälle zeigten weitgreifende Veränderungen des implantirten Stückes. Mit dem Mesenterium waren in diesen Fällen im ganzen Umfang des Stückes Verbindungen eingetreten, welche, durchweg organischer Natur, die Grenze des eigenen und fremden Gewebes nur an der verschiedenen Beschaffenheit der Grundsubstanz erkennen liessen. Die feinen Bindegewebsfasern des Mesenteriums und die breiten, glänzenden Faserbündel der Carcinomgrundsubstanz setzten sich scharf von einander ab. Beide Gewebe sind von jungen Bindegewebszellen durchsetzt, die indess nirgend so zahlreich vorhanden sind, dass hierdurch jenes verdeckt wird. Im allgemeinen sind es uninucleäre Zellen, welche bald runde, bald längliche Formen aufweisen und ebenso verschieden gestaltete Kerne besitzen. Man kann allmähliche Uebergänge zwischen diesen Formen annehmen und die jugendlichen Elemente für Fibroblasten erklären. Fraglich bleibt dann nur, ob dieselben ausschliesslich der Ratte angehören oder auch theilweise aus dem implantirten menschlichen Gewebe herkommen. Ich bin über diese Frage nicht in's Klare gekommen, möchte aber eher für einen völligen Untergang der letzteren Elemente mich aussprechen, eine Annahme, die endgültig indess wohl nur an ganz frischen, vielleicht schon von dem 1. und 2. Tage herstammenden Präparaten entschieden werden könnte. Degenerationsformen mesoblastischer Zellen sind am 3. Tage nicht mehr wahrzunehmen, und muss zu dieser Zeit daher bereits eine vollständige Zerstörung oder eine gänzliche Assimilation der menschlichen Bindegewebszellen stattgefunden haben.

Anch das Grndgewebe des implantirten Stückes ist in den peripheren Theilen desselben entschieden rednirt gegenüber den mehr central gelegenen Partieen, die Faserbündel zwischen den Hohlräumen sind schmaler geworden und haben ein mehr homogenes Ansehen angenommen. — Noch ein anderer Befund spricht für diese Auffassung, nämlich die stellenweise reichliche Anwesenheit mehrkerniger Riesenzellen, welche Reste elastischer Fasern enthalten. Einige derselben erinnerten in ihren Formen an epitheliale Elemente, doch konnte ein Zusammenhang mit den implantirten Epithelien nicht nachgewiesen werden, und erscheint es wahrscheinlicher, dieselben als hervorgegangen aus den eingewanderten Lenkocyten der Ratte abzuleiten. (Sndakiewitsch, Virchow's Archiv 115, p. 264.)

Von Blutgefässen des implantirten Gewebes ist fast nichts mehr vorhanden, dagegen findet von der Peripherie her ein massenhaftes Eindringen der Blutgefässe von dem Mesenterium aus statt. Nur an wenigen Stellen konnten Reste grösserer, namentlich arterieller Gefässe wahrgenommen werden; da dies vorzugsweise in den längere Zeit implantirten Theilen der Fall war, soll weiterhin auf diese Befunde zurückgekommen werden. — Es ergibt sich also eine sehr rasche und weitgreifende Resorption der bindegewebigen Bestandtheile des implantirten Gewebes, welche von eindringenden Fibroblasten aufgelöst werden oder zum Theil den letzteren als Grundlage dienen; es entsteht so im letzteren Falle ein neues Gewebe, welches im ganzen die Formen des implantirten bewahrt, aber wahrscheinlich ausschliesslich von den Mesoblastzellen der Ratte bevölkert wird. Da dieser Befund sich auch in den älteren Fällen wiederholt, kann wohl angenommen werden, dass das in dieser Weise umgestaltete Gewebe des menschlichen Carcinoms eine ebenso lange Dauer besitzt, wie die eigenen Gewebe des Rattenkörpers. Es besitzt dieses neue, assimilierte Bestandtheile des Carcinoms enthaltende, Gewebe um so grösseren Umfang, je weniger reichlich eine Einwanderung von jungen Bindegewebszellen der Ratte sich ausgebildet hatte. In denjenigen Fällen, in denen schon am 3. Tage keine Spnr der implantirten Gewebe mehr vorgefunden wurde, hat sich der Resorptionsvorgang vielleicht schon im ganzen Umfange des implantirten Stückes vollzogen, falls nicht etwa ein Uebersehen kleinster Reste stattgefunden.

Wie verhalten sich nun die Epithelien des implantirten Carcinoms? In den weitaus grössten Partieen des implantirten Stückes sind dieselben schon am 3. Tage zu Grunde gegangen. In einzelnen, kleinen, mehr central gelegenen Herden sind sie dagegen enthalten. Doch können auch hier zwei verschiedene Zustände derselben unterschieden werden. In dem ersten Falle der 1. Versuchsreihe haben sie im allgemeinen die gleiche Anordnung bewahrt, wie in dem ursprünglichen Carcinom; doch sind die Zellkörper blass, schwer färbbar, oft ganz nndentlich geworden, während die grossen Kerne unverändert die Hämatoxylinfärbung zeigen. Es hat hier also Schwund des Zellkörpers stattgefunden, während die Kerne länger Widerstand geleistet haben, ganz im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Coagulationsnekrose Weigert's. Es hat in unserem Fall demnach eine Plasmolyse und keine Karyolyse stattgefunden. Ob diese Zellen überhaupt noch als lebende bezeichnet werden können, mag dahingestellt bleiben, und könnte diese Frage wohl nur durch die Untersuchung weiterer Zwischenstadien entschieden werden.

In dem zweiten Fall dagegen, No. 1 der 2. Versuchsreihe, welcher gleichfalls am 3. Tage nach der Implantation zur Untersuchung gelangte, zeigte sich ein durchaus abweichendes Verhalten, welches als eine Weiterentwicklung einzelner dieser Carcinomepithelien bezeichnet werden muss. An Stelle der im ganzen nur schmalen Epithelzüge, welche sich in der carcinomatösen Mamma vorfanden, der das implantirte Stück entnommen war, treffen wir hier grössere, selbst ein ganzes Gesichtsfeld einnehmende Haufen von Epithelien, die, in den Serienschnitten verfolgt, in den mittleren Theilen eine unregelmässig gestaltete Höhlung einschliessen, in welcher sich ausser einigen losgelösten Epithelzellen auch Lenkocyten vorfinden. Weiter nach oben und unten durchziehen feine, von theilweise losgelösten Epithelzellen angehende Fäden das Lumen, endlich folgen dicht gelagerte Epithelien, welche den ganzen Raum erfüllen, aber durch ihre verschiedenartige Grösse und Gestalt nur wenig an die ursprüngliche hier vorhandene gewesen Formen der Drüsenzellen erinnern. An den Rändern lagern sich dieselben unmittelbar an das umgebende Gewebe an, welches hier in der Breite von etwa 3 Zelllagen einen eigenthümlichen Charakter darbietet. An Stelle der glänzenden desmoiden Stränge, die an den Anflösung begriffenen Theilen des implantirten Carcinomstückes erkennbar sind, bildet die bindegewebige Grundsubstanz hier eine mehr homogene, mattglänzende, durch Eosin stark rötlich gefärbte Masse. Es sind in der That dicht gelagerte hyaline Stränge und Netze, wie auch Tropfen, welche diese Lage zusammensetzen, innerhalb deren nur vereinzelte, spär-

liche Bindegewebszellen wahrzunehmen sind. Der Befund erinnert lebhaft an die hyalinen Ablagerungen, welche in den beiden vorher behandelten Geschwulstbildungen des menschlichen Kehlkopfes beschrieben wurden. Nur schliessen sich dieselben hier nicht so genau an die erweiterten Blutgefässe an, sondern bilden, wie bemerkt, eine die wuchernde Epithelmasse umschliessende Randzone,

Figur 2.

Wucherndes Epithel aus menschlichem Mammakrebs, vom 9.—12. Oct. 1889 implantirt in die Bauchhöhle einer weissen Ratte. a) Hyaline Randschicht. — b) Epithel. — c) Mitose, Doppelstern. — d) Centrale Höhle der Epithelmasse. Zeiss, Obj. DD. Oc. 2.

während sie im übrigen, der Resorption verfallenden Carcinomgewebe gar nicht vorkommen. Es erscheint demnach annehmbar, dass die aus den Blutgefässen ausgeschiedenen hyalinen Substanzen von dem kräftig entwickelten Granulationsgewebe wieder zerstört werden und, indem sie von aussen nach innen fortwandern, in der Nachbarschaft der zu weiterer Entwicklung gelangenden Carcinomepithelien sich zu grösseren Massen anhäufen, indem sie daselbst günstigere Bedingungen für ihren Bestand vorfinden.

Kehren wir nun zur Betrachtung der Carcinomepithelien zurück, so lässt sich in ganz unzweifelhafter Weise ihre active Wucherung aus der Anwesenheit ziemlich zahlreicher Mitosen erschliessen. Dieselben finden sich vorzugsweise in den Randpartieen des Epithelherdes und lassen zwei verschiedene Formen unterscheiden; einmal bilden sich hier jene hyperchromatischen Formen, welche man auch in menschlichen Mammacarcinomen vorfindet, von denen ich ein Beispiel in meiner allgemeinen Pathologie, Th. II., p. 530, Fig. 53, abgebildet habe. Dann aber finden sich auch blässere Körbe und Doppelsterne (Fig. 1) von ungewöhnlicher Grösse, welche die ganze Zelle erfüllen und ganz auffallend regelmässige Formen darbieten. Die unregelmässigen Theilungsformen der Carcinom-Epithelien, wie sie von mir und Hansemann beschrieben wurden, vermisst man dagegen. Doch ist zu bedenken, dass das ganze Object nur sehr klein ist, und vielleicht nicht alle Phasen des pathologischen Theilungsvorganges zur Zeit des Todes vorhanden gewesen sind. Als Abweichung von den normalen Verhältnissen der Mitose kann hier nur die Grösse, theilweise auch der Chromatinreichtum einzelner dieser Bildungen bezeichnet werden. Was die nicht in Theilung begriffenen Kerne der Epithelien betrifft, so vermisst man ferner die Hyperchromatose, welche, wenigstens in manchen Carcinomen, in so überaus auffallender Weise sich vorfindet. Ich verweise auf meine Abbildung Fig. 51, p. 529 l. c. Ich will bei dieser Gelegenheit darauf hinweisen, dass manche dieser letzteren Formen Amitosen darzustellen scheinen, wie sie nenerdings von Flemming (Arch. f. mikr. An. B. 34) und Loewit (C.-Bl. f. allg. Path. I. 90) beschrieben und von dem letzteren, wie mir scheint, recht zweckmässig, bezeichnet wurden. Auch manche Formen, welche Nanwerck und Ströbe (Ziegler's Beitr., B. VIII) aus Geschwülsten beschreiben, kommen diesem Typus nahe, welcher vielleicht schon in der Arnold'schen Kernfragmentation seine erste Darstellung gefunden hat. Nur kommt bei dieser noch die unvollkommene Trennung der Theilstücke als Charakteristicum hinzu. Für diese Formen scheint mir die Ansicht Loewit's, welche derselbe an den Blutkörperchen des Flussskrebess gewonnen hat, dass Nucleolinsubstanzen für ihre Bildung in Betracht

kommen, in den Thatsachen der pathologischen Amitose manche Unterstützung zu finden. So finden sich kernkörperartige Massen bei den sehr mächtigen amitotischen Bildungen der Riesenzellen in Knochensarcomen in der That in überaus reichlicher Menge vor, sowohl innerhalb des Zellprotoplasmas, wie auch innerhalb der Kerne. Ich verweise in dieser Beziehung auf meine Abbildung Fig. 66 (l. c. p. 730), welche z. B. in dem freien Riesenkern neben feinkörnigem Kerninhalt 2 länglich-ovale Nucleolen besitzt und daneben eine dunkle hyperchromatische Masse mit gleichfalls 2 Nucleolen. Die Differenzen in der Färbung sind in der Abbildung etwas zu wenig deutlich ausgefallen. Es wäre schon möglich, dass unter dem Einfluss des eindringenden Nucleolins sich die Chromatinsubstanz des Kerns zusammenballt und in dieser Gestalt die Amitose einleitet. Diese Nucleolinsubstanzen würden, wie ich mich auch am angezogenen Orte ausdrückte, dann eine Art befruchtender Wirkung auszuüben scheinen. Noch gewaltiger sind sie in Figur 67 l. c. entwickelt.

Ich musste diese meine älteren Beobachtungen hier anführen, auch auf die Gefahr hin, der Neigung zur Selbstcitation geziehen zu werden, da sie die nächsten Beziehungen zu der vorliegenden Frage der Carcinomentwicklung und speciell zu unserem Objecte darbieten, an welchem die weiteren Schicksale derselben sich verfolgen lassen. Es lässt sich dies so ausdrücken, dass die wuchernden Carcinomepithelien eine Anziehung auf die hyalinen Substanzen auszuüben scheinen.

In dem Mammacarcinom, welchem das implantirte Stück entnommen war, fanden sich gleichfalls sehr reichliche hyaline Ablagerungen vor, namentlich innerhalb der wuchernden Epithelschläuche, welche sie stellenweise in theils runden, mehr noch eckigen Massen erfüllten. Dieselben wurden besonders stark durch Säurefuchsin gefärbt; im Grundgewebe kamen sie an den untersuchten Stellen spärlicher vor. Auch in dem seit 3 Tagen in der Bauchhöhle der Ratte implantirten Stück fanden sich dieselben Bildungen in den wuchernden Epithelmassen vor, theils zwischen den Zellen als kleinere kuglige Massen, theils innerhalb derselben, und bildeten dann bisweilen grössere, wurstförmige Körper, die vielleicht aus der Verschmelzung mehrerer solcher Kugeln hervorgegangen waren. Noch auffallender war der Umstand, dass diese Bildungen hier vielfach in Hämatoxylin sich dunkelblau färbende, körnige Massen enthielten, die meist in einem Haufen zusammenlagen. Sie konnten an kernartige Bildungen erinnern, wenn ihnen nicht durchweg der scharfe Contur der letzteren gefehlt hätte. Die beistehende Zeichnung (Fig. 3) stellt einige der hyalinen Körper dar, welche derartige Körnermassen enthalten. Die grösste derselben liegt in einer Zelle, die anderen zwischen den Epithelien. Die letzteren sind kleiner und rund.

Figur 3.

Implantirte Carcinomepithelien mit hyalinen Kugeln,
a) in einer Zelle, b) zwischen Epithelien.

Ich kann nicht leugnen, dass gerade diese Bildungen zunächst den Eindruck hervorriefen, dass es sich hier um etwas Fremdartiges, vielleicht Parasitäres, handeln möge, während die hyalinen Körper in der ursprünglichen Geschwulst mehr an exsudative Entstehung denken liessen, sowohl wegen ihrer unregelmässigen Form, wie wegen ihrer Massenhaftigkeit. Leider hat Thoma, welcher die Anwesenheit von Protozoen in den Carcinomen behauptete, keine Beschreibung der von ihm als solche angesprochenen Bildungen gegeben. Ihre Identität mit den hier vorhandenen abnormen Einlagerungen in dem Carcinomrest oder ihre Verschiedenheit von demselben kann daher nicht discutirt werden. Um zu einer Entscheidung zu gelangen, wurden sehr zahlreiche Carcinome in

meinem Institut von einem geübten Untersucher, Herrn Dr. Tsu-Tsui, auf die Verbreitung dieser Bildungen untersucht; es zeigte sich, dass sie nicht selten in noch reichlicherer Menge als in dem vorliegenden Falle vorkamen, namentlich auch in solchen Fällen, in denen die wuchernden Epithelien abgestorben, die Neubildungsvorgänge in der Rückbildung begriffen waren. Wir haben keine besondere morphologische Beschaffenheit an denselben entdecken können, welche für die von Thoma angenommene Deutung hätte verwerthet werden können; immerhin lag die Möglichkeit vor, dass sich in diesen Massen der vielgesuchte Parasit verbergen könnte. In dem implantirten Carcinom hatte allerdings ein Theil dieser Bildungen Formen angenommen, welche auf eine bestimmte Organisation bezogen werden konnten. Man konnte daran denken, dass ein solcher Parasit (?), von unorganisirten, hyalinen Beimischungen befreit, hier in seiner wahren Gestalt vorliegt, ja es lag nicht allzu fern, demselben eine active Thätigkeit beizulegen, bestehend in einer Beförderung des Kernzerfalls und in der Aufnahme von Kernchromatin. Allein andererseits musste auch zugestanden werden, dass, wenn keine anderen Eigenschaften, als diese morphologischen sich nachweisen liessen, eine solche Annahme höchstens als eine vorläufige Hypothese bezeichnet werden konnte, die allenfalls geeignet sein mag, zu weiterer Fragestellung die Grundlage zu liefern, selbst aber keineswegs als eine auch nur annähernde Lösung der gestellten Frage gelten kann. Organisirte Wesen können sicher als solche nur durch den Nachweis ihrer Entwicklung erkannt werden, sofern es sich um so einfache Bildungen handelt, wie die hier vorliegenden. Welche Antwort auf diese Frage ergeben nun die vorliegenden Versuche? Soweit sich aus denselben schliessen lässt, da sie doch nur in beschränkter Anzahl vorliegen, muss dieselbe jedenfalls durchaus negativ ausfallen. Es findet keine Weiterentwicklung dieser Körper statt, vielmehr verschwinden sie spurlos, wenn die Epithelzellen untergehen, was trotz der anfänglichen Wucherung der letzteren niemals ausbleiben scheint. Auch ist schon im Anfange der epithelialen Wucherung nicht nur nicht eine Vermehrung, sondern eher eine Abnahme derselben wahrnehmbar. Die einzige Veränderung, welche constatirt werden konnte, betraf die erwähnte Anwesenheit von Kernchromatin in diesen Körpern; allein auch diese darf schwerlich als eine active Thätigkeit dieser Körper bezeichnet werden, sondern kennzeichnet nur die Anwesenheit beginnenden Kernzerfalls, sowie die Fähigkeit der Aufnahme und Fixirung freien Chromatins seitens der hyalinen, offenbar zähflüssigen Massen.

Bedenkt man die Verhältnisse dieses Versuches, so muss man dieser Anschauung, welche einer organisirten Natur der Hyalinkugeln widerspricht, wohl unbedingt zustimmen. Dieselben sind mit den carcinös gewucherten Epithelzellen, in und zwischen denen sie sich vorfinden, auf ein Thier übertragen worden, welches zur Bildung von Carcinomen entschieden disponirt ist. Sie befinden sich also in einem ihren angenommenen Lebensbedingungen vollkommen entsprechenden Medium. Auch kann man nicht einwenden, dass diese hypothetischen Parasiten nur so lange Lebensfähigkeit behalten, als sie sich in ihren Trägern, den Epithelzellen, befinden. Diese letzteren sterben ja nicht sofort ab, sondern entwickeln sich vielmehr, wie gezeigt, in ganz normaler Weise auf mitotischem Wege weiter; und dennoch vermindern sich die hyalinen Körper stetig, um wahrscheinlich schon früher als die Epithelien gänzlich unterzugehen. Obwohl sogar Hyalin von dem Thierkörper geliefert wird und sich in einer ziemlich breiten Schicht um die implantirten Carcinomstücke ablagert, findet dennoch keine Vermehrung desselben im Innern des implantirten und wachsenden Epithels statt; es dringen demnach die von der Ratte abstammenden Hyaline nicht in das implantirte Carcinomgewebe ein. Aus allen diesen Thatsachen muss mit Bestimmtheit die organisirte Natur der in Carcinomen vorhandenen Hyalinbildungen verneint werden, zumal sie auch an allen den Orten fehlen oder zu Grunde gehen, an denen die eigentlich wesentlichen Bestandtheile des Carcinoms sich weiter entwickeln. Sie gehören daher zu den unwesentlichen, wenn auch immerhin für die carcinöse Epithelentwicklung bedeutsamen Bildungen. So möchte ich namentlich annehmen, dass das Eindringen dieser hyalinen Massen in die Zellen und wahrscheinlich auch in die Kerne der wuchernden Epithelien die Zusammensetzung dieser in sehr wesentlicher Weise verändert; die tinctoriellen Verhältnisse derselben, namentlich die intensive Färbung mit sauren Anilin- und Azofarbstoffen nähert sie entschieden dem Nucleolin; nur erscheint das letztere innerhalb des Kerns gewöhnlich stärker gefärbt, was namentlich bei der Saffranin-, aber auch bei der Ponceaufärbung hervortritt. Wenn auch aus dieser färberischen Eigenschaft nicht auf die chemische Identität geschlossen werden darf, so lehren sie doch eine gewisse Verwandtschaft der beiden Substanzen. Die Verarbeitung der Hyaline durch die carcinomatösen Zellen, welche sie aufnehmen und assimiliren, wird auch noch dadurch wahrscheinlich gemacht, dass in manchen Carcinomen gerade in solchen Theilen

eine überaus reichliche Anhäufung der Hyaline stattfindet, in denen die Carcinomzellen untergegangen sind, wie dies namentlich in einem Mammacarcinom in grossem Umfange beobachtet wurde, wahrscheinlich bedingt durch Circulationsstörungen. Insofern kann man ja allerdings einen Zusammenhang zwischen der carcinomatösen Epithelwucherung und der Bildung hyaliner Körper annehmen, aber gewiss spricht dieselbe eher gegen, als für eine organisirte Natur der letzteren, eine symbiotische Bedeutung der Carcinomzellen, wie ich sie noch in meinem Buche als möglich zugelassen hatte.

Als wesentlichstes Resultat der vorstehend geschilderten Versuche ergibt sich, dass lebendes menschliches Carcinom, nach seiner Einimpfung auf zu Carcinose prädisponirte Ratten sich zwar in seinen epithelialen Bestandtheilen weiter entwickeln kann; indess ist die Lebensfähigkeit doch nur eine beschränkte und findet sich nur an solchen Stellen, an welche die Leukocyten der Ratte nicht mehr hingelangen. Die Wucherung des implantirten menschlichen Carcinomepithels geht auf dem Wege der Mitose vor sich und führt zu unregelmässigen Anhäufungen dieses Epithels, welche nur noch in dem von ihnen begrenzten Hohlraum an ihre ursprüngliche drüsige Anordnung erinnern. Was nun aber die fremdartigen, als hyaline Körper bezeichneten Bildungen betrifft, die in allen Carcinomen reichlich vorhanden zu sein scheinen, so ergab der Versuch mit Bestimmtheit, dass eine Vermehrung derselben trotz der Anwesenheit wuchernden menschlichen Epithels nicht zu Stande kommt. Da diese Vermehrung trotz der günstigsten Lebensbedingungen, in dem natürlichen Mutterboden, nicht stattfindet, so kann auch eine organisirte Natur dieser Bildungen nicht angenommen werden. Vielmehr erscheint es als sicher, dass die hyalinen Körper der Carcinome eigenthümliche Exsudations-, resp. Zellproducte sind, welche, indem sie gerade bei Carcinomen in auffallend reichlicher Menge gebildet werden, wahrscheinlich nicht ohne Einfluss auf die stärkere Wucherung der Epithelien in dieser Neubildung sein dürften.

Natürlich bleibt es auch nach diesen Ergebnissen experimenteller Untersuchung der Carcinomfrage nicht ausgeschlossen, dass andere, bei der verwendeten Untersuchungsmethode unsichtbar werdende Bildungen organisirter Natur in den Carcinomen neben den sie zusammensetzenden Zellen vorhanden seien. Meine vielfach darauf gerichteten Bestrebungen, in frischem Carcinomsaft, der möglichst aseptisch ohne Zusatz oder mit Methylenblau-Kochsalz (0,6%) in feuchten Kammern beobachtet wurde, irgend welche fremdartige, mit Bewegung oder Vermehrungsfähigkeit ausgestattete Bildungen nachzuweisen, welche als Parasiten hätten gedeutet werden können, blieben ebenso erfolglos, wie die mitgetheilten Implantationsversuche, welche man als Culturversuche des Carcinoms im disponirten Rattenkörper bezeichnen kann. Diese negativen Ergebnisse müssen uns in der Meinung bestärken, dass in der That das Carcinom eine Bildung ist, welche ausschliesslich auf einer Alteration des geweblichen Wachstums der Epithelien und ihres Grundgewebes beruht, unter welcher einerseits die normale Structur mehr oder weniger verloren geht, ein atypisches Wachstum stattfindet; die gesteigerte Vegetationsfähigkeit dieses atypischen Gewebes bildet dann die einzige Grundlage der Metastasenbildung.

Es zeigen ferner diese Versuche, dass die Transplantation von Carcinom, wie sie bei Menschen (E. Hahn und v. Bergmann) und bei Thieren (Hanau, Novinski, Wehr) innerhalb der gleichen Art gelingt, ebenso, wenn auch in beschränkterem Maasse bei ungleichartiger Abstammung des Implantirten zu Stande kommt. Handelte es sich bei der Carcinombildung um einen Infectionsvorgang, d. h. um die Uebertragung eines Parasiten, so müsste bei der letzten Versuchsanordnung derselbe wegen der nur geringen Entwicklungsfähigkeit des fremden Epithels am deutlichsten zum Vorschein kommen. Da dieses aber nicht der Fall ist, so dürfte kaum daran gezweifelt werden, dass bei der Carcinose überhaupt kein Infections-, sondern ein Transplantationsvorgang oder, mit anderen Worten, eine Zellübertragung und keine parasitäre Einwirkung stattfindet.

Noch zwei andere Möglichkeiten bleiben indess zu erwägen. So scheint es, wie mir von El. Metschnikoff mitgeteilt wurde, Sporozoën zu geben, welche nur in einer bestimmten Art innerhalb der Zellen oder Zellkerne einer besonderen Region leben können, während sie in den entsprechenden Elementen nahe verwandter Thiere fehlen oder durch andere Formen ersetzt sind. Obwohl ich nicht imstande bin, aus eigener Anschauung die Richtigkeit oder Unrichtigkeit dieses Gesetzes zu beurtheilen, kann dasselbe, namentlich da für ein solches bekannte Thatsachen aus der Biologie höherer Parasiten sprechen (Bandwürmer u. a.), zugestanden werden, ohne dass hierdurch meine obige Schlussfolgerung irgendwie beeinträchtigt wird. In meinen Versuchen würden auch die an bestimmte Zellen einer besonderen Art, hier des Menschen, untrennbar gebundenen Parasiten dennoch sich haben weiter entwickeln müssen, da diese Zellen, wie gezeigt, in dem fremden Thierkörper, in welchen sie

überpflanzt wurden, eine, wenn auch zeitlich beschränkte Entwicklungsfähigkeit besaßen.

Eine andere Möglichkeit bleibt dagegen noch zu erwägen übrig, welche durch die vorstehenden Versuche nicht behoben wird, nämlich die Zerstörung der vermutheten Parasiten durch die zur Untersuchung der Gewebe benutzte Methode. Es ist nicht zu leugnen, dass die Fixation mit Sublimat, wie die übrigen bekannten Fixationsmethoden, manche Parasiten nicht zur Anschauung bringen, die im lebendigen Zustande sicher erkannt werden können, so die Würmchen Gaule's, die intranucleären Sporozoën des Darmepithels der Erdsalamander, die intraglobulären Parasiten der Malaria. Hier kann nur die direkte Untersuchung des lebendigen Objectes vor Täuschungen schützen. Ich habe dieselbe bei menschlichen Carcinomen unter allen Vorsichtsmaassregeln in der feuchten Kammer, mit und ohne Anwendung von unschädlichen Farbstoffen (Methylenblau in physiol. Kochsalzlösung) vorgenommen, ohne bemerkenswerthe Resultate zu erzielen. Zwar treten bei der letzteren Behandlung die zuerst blau gefärbten Nucleolen der Krebsepithelien sehr auffallend hervor durch ihre Anzahl, Grösse und theilweise abweichende Form; manche derselben erscheinen ganz ähnlich den in letzter Zeit von Steinhaus als Parasiten angesprochenen wurmartigen Einschlüssen der Pankreaszellen von Amphibien (Ziegler's Beitr., Bd. 7), den Nussbaum'schen Nebenkernen oder Ogata's Plasmosome; nur habe ich sie niemals in der Zellsubstanz angetroffen, noch auch im ungefärbten Präparat an denselben irgend welche Bewegungserscheinungen wahrnehmen können. Ohne ein eigenes Urtheil über jene fraglichen Parasiten aussprechen zu wollen, erscheint mir für unseren Fall die Deutung dieser Bildungen als vergrösserte Nucleolen die grösste Wahrscheinlichkeit für sich zu haben, da eine völlige Uebereinstimmung in der Farbenreaction mit solchen besteht.

Immerhin kann zugegeben werden, dass möglicherweise noch durch irgend eine Methode auch in den Krebszellen fremdartige Gebilde nachgewiesen werden könnten, über deren Natur als besondere Organismen oder integrierende Bestandtheile der Zelle Zweifel bestehen können. Bis aber solche nachgewiesen sein werden, bleiben wir angewiesen auf die natürlichen Uebertragungen von Carcinom. Dass solche in dem gleichen Individuum vorkommen, kann nach der Zusammenstellung von Schimmelbusch (Langenbeck's Archiv, Band 39) nicht bezweifelt werden. Bei einer Reihe dieser Fälle, in denen eine bestimmte Epithelform auf einer andersartigen Epithelfläche in ihrer ursprünglichen Gestalt geschwulstbildend auftritt, wie in den Fällen von mir und Kraske, erscheint eine Zelltransplantation sicher erwiesen. Dagegen habe ich Thatsachen kennen gelernt, welche dafür zu sprechen scheinen, dass bei disponirten Individuen auch ein andersartiger Reiz, oder geradezu ein Parasit, der aber keine spezifische Bedeutung als Carcinomerreger besitzt, zur secundären Krebsbildung führen kann. Es verhalten sich diese Bildungen wie die Theerkrebse, die auch multipel an verschiedenen Stellen der irritirten Haut auftreten können. So habe ich bei einem Nasencarcinoid in zahlreichen Knotenbildungen der Stirnhaut nur hyperplastische Talgdrüsen gefunden, in deren Inhalt zahlreiche Bacillen vorhanden waren. Leider konnte nur sehr wenig von diesen Bildungen fortgenommen und der Untersuchung zugeführt werden. Aber es liegt offenbar die Annahme nahe, dass auf diesem Wege, durch Uebertragung von Organismen, die keine spezifische Bedeutung für die Carcinombildung besitzen, carcinöse Entwicklungen hervorgerufen werden können in einer Haut, die überhaupt zur Wucherung ihrer epithelialen Bestandtheile disponirt ist. In einem anderen Fall, in dem man eine natürliche Impfung von Carcinom vermuthen konnte, bei einem beginnenden Carcinom des unteren Augenlides, zeigten die Knoten, welche zuerst auf der gleichen, dann auf der anderen Gesichtshälfte entstanden, nur entzündliche Wucherungen, deren Uebergang zu Carcinom aber gleichfalls möglich erscheint, wenn auch die Epithelien zu wuchern beginnen. Die carcinöse Metamorphose wäre in beiden Fällen als die Folge der gesteigerten Vegetationsfähigkeit des Epithels zu betrachten, welche, durch die Uebertragung indifferenten Reize hervorgerufen, scheinbar den Eindruck einer direkten Ueberimpfung des Carcinoms hervorbringen würde. Also auch in diesen Fällen spielt die Disposition, die angeborene oder erworbene Zunahme der Wucherungsfähigkeit des Epithels, die erste Rolle und muss als die eigentliche Ursache der Carcinombildung betrachtet werden, wie dies ganz evident in solchen Fällen multipler Carcinome angenommen werden muss, die ihren Sitz in Epithelbildungen ganz verschiedener Abstammung haben, wie ich solche Fälle in meinem Handbuch mehrfach citirt habe (nach Winiwarter, Kaufmann, Beck, l. c. p. 777).

Das natürliche Vorkommen der Carcinombildungen unterstützt daher keineswegs einen parasitären Ursprung derselben. Will man noch weitergehen in der Prüfung der parasitären Theorie des Carcinoms, so bliebe nur noch übrig, den Versuch zu machen, ob durch reichliche Zufuhr von Carcinomgewebe etwa Carcinom gebildet wer-

den könne. Ich habe dies durch Verfütterung der menschlichen Carcinommassen an disponirte Thiere, unsere weissen Ratten, in 5 Fällen versucht, aber stets negative Resultate erhalten, obwohl jedes Thier grosse Massen des Carcinoms wiederholt verzehrte. Nur bei einer dieser Ratten bildete sich in der Lendengegend eine Geschwulst, die aufbrach; aber die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass es ein bindegewebiger Ovarialtumor mit käsigen Herden war, der die Bauchwand durch Abscessbildung perforirt hatte und keine Spur von epithelialer Beimischung zeigte. — Ferner könnten Impfungen von Cancroidmaterial in die Haut der an Cancroid erkrankten Menschen oder Thiere gemacht werden. Indem man Krebsstoff in flache, nur die Epidermis verletzende Schnitte einreibt, dürfte eine Implantation von thierischen Zellen ausgeschlossen sein, während die angenommenen Parasiten, falls sie auch nur zum kleinsten Theil erhalten bleiben, sofort den geeignetsten Nährboden finden würden. Die Entfernung der Wucherung bei ihrem ersten Beginn könnte leicht stattfinden und wäre bei dieser Versuchsanordnung wohl jede Gefahr ausgeschlossen. Das Material hierzu würde in den chirurgischen Kliniken zu finden sein, oder, noch besser bei Cancroiden der Thiere. Ich bezweifle indess einen Erfolg, da, falls eine derartige Uebertragungsmöglichkeit vorhanden wäre, natürliche Carcinomimpfungen viel häufiger vorkommen müssten, als thatsächlich Fälle vorkommen, die allenfalls als solche zu deuten sind. Bei Sectionen carcinomatöser Leichen ist noch niemals eine Carcinomübertragung beobachtet worden. Meiner Ansicht nach handelt es sich auch bei dem natürlichen Impfcarcinom stets um Implantation von Carcinomgewebe, und halte ich demnach die parasitäre Theorie des Carcinoms durch keine einzige, weder aus der Geschichte des Carcinoms, noch aus der experimentellen Forschung sich ergebende Thatsache auch nur im entferntesten begründet.