Ueber Parasiten im Uteruscarcinom.

Von

Privatdocent Dr. **Vitalis Müller**,

St. Petersburg.

(Mit 10 Abbildungen auf Tafel IX.)

Die Frage über die Bedeutung der sogenannten Einschlüsse in Carcinomzellen darf in keiner Weise als ihrer Entscheidung nahe gebracht betrachtet werden, ungeachtet stetig sich häufender Arbeiten in dieser Richtung. Sieht man diejenigen Schriften durch, in welchen die fraglichen Gebilde als Protozoa resp. Sporozoa gedeutet werden, so wirkt die vollkommene Uneinigkeit fast sämtlicher Verfasser in keiner Weise ermuthigend auf den Leser ein. So werden Gebilde, welche von einem Autor als Protozoa beschrieben sind, von einem zweiten als degenerirte Epithelzellen oder Leukocyten erklärt. Dieser zweite Autor giebt seinerseits wiederum ganz andere von ihm gesehene Gebilde für Parasiten aus. Ich erinnere unter Anderem an den bekannten Streit zwischen Foà¹⁾ und Podwissotzki²⁾. Was nun gar die detaillirte Beschreibung der Aufeinanderfolge verschiedener Entwicklungsphasen des Parasiten anbetrifft, so kann man fast gar keine allgemeinen Berührungspunkte unter den einzelnen Autoren feststellen. So soll nach Nils Sjöhring³⁾ der Parasit seine jüngste Lebensphase im Zellkern durchmachen, darauf ins Plasma überwandern, hier wachsen, zu einem Cariophagen sich umwandeln und endlich sporuliren. Ganz

1) Foà, Ueber die Krebsparasiten. Centralbl. f. Bakteriolog., XII. Bd., No. 6, 1892.

2) Centralbl. f. Bakteriolog., 1892.

3) Nils Sjöhring, Ein parasitärer protozoenartiger Organismus in Carcinomen. Fortschritte d. Med., No. 14, 1890.

anders verhält sich der Korotneff'sche¹⁾ Parasit, welcher zuerst einer Gregarine gleicht, darauf sich in eine Coccidie verwandelt, endlich zur Amoebe wird. Napveu²⁾ glaubt den fins éléments und deren Evolutionen die Hauptrolle beim carcinomatösen Process zuschreiben zu müssen. Dagegen fühlt Pfeiffer³⁾ sich berechtigt zu behaupten, dass die epithelialcarcinomatösen Zellen eigentlich nichts anderes sind, als die vermeintlichen Parasiten. Vergleicht man diese und andere Ansichten unter einander, so fühlt man sich nur zu dem einen Schlusse gedrängt, dass wir nämlich noch sehr weit davon entfernt sind, die cellulären Vorgänge im Carcinom richtig zu würdigen.

Bedeutend mehr Einigkeit herrscht im entgegengesetzten Lager, wo die verschiedenen Einschlüsse als Degenerationserscheinungen eingeschlossener Epithelzellen, Leukocyten, rother Blutkörperchen oder als Produkte einer pathologischen Kariokinese erklärt werden. Ganz ohne Widerspruch geht es aber auch hier nicht ab. Ich erlaube mir in dieser Beziehung auf Noeggerath's⁴⁾ sorgfältige Arbeit zu verweisen. Im Anfange dieser Schrift erklärt Verfasser, der vermeintliche Parasit des Carcinoms müsse endlich einmal ganz todt gemacht werden. Dagegen zeichnet Verfasser auf Taf. II seiner Schrift irgend welche Gebilde, die er ganz unerwarteter Weise als echte Protozoen bezeichnet, sie sollen aber eine vollkommen zufällige Erscheinung sein. Aehnlich ergeht es Popoff⁵⁾, welcher auch Alles als Degenerationserscheinungen erklärt, und zuletzt einem cystischen Gebilde begegnet, über dessen Natur er sich nicht auszusprechen wagt. Auch Gottschalk⁶⁾, laut welchem das maligne Princip der Neubildungen im Kernkörperchen drinsteckt, muss Manches als zufällige parasitäre Organismen erklären. Jedenfalls macht es Einen stutzig, wenn ein so eifriger Vertreter der negativen Richtung, wie Noeggerath, zu einem Compromiss sich gezwungen sieht.

1) Korotneff, Sporozoen als Krankheitserreger. Berlin 1893.

2) Bullét. médical, 1893. 13. Decembre.

3) Pfeiffer, Untersuchungen über den Krebs. Jena 1893.

4) Noeggerath, Beiträge zur Struktur und Entwicklung des Carcinoms. Wiesbaden 1892.

5) Popoff, Ueber intracelluläre Einschlüsse epithelialer Gebilde. Medizinskoje obosrenie 1894, No. 6. (Russisch.)

6) Gottschalk, Das Sarcom der Chorionzotten. Archiv f. Gynäkologie, Bd. 46, H. 1.

Aus dieser kurzen Skizze ist es nicht schwer zu ersehen, welch ein Chaos die Lehre über die Carcinomeinschlüsse darstellt und wie viel hier noch zu arbeiten ist.

Wenn ich mich entschliesse, nachfolgende Zeilen und Zeichnungen der Oeffentlichkeit zu übergeben, so ist es durchaus nicht aus dem Grunde, als hätte ich über irgend ein für die Lehre von der Aetiologie des Carcinoms ganz sicher wichtiges Ergebniss meiner Studien zu berichten. Ich möchte nur durch die Beschreibung einiger, meiner Meinung nicht uninteressanter Gebilde etwas zur Bereicherung des Materials beitragen, auf welchem sich vielleicht in Zukunft eine umfassendere Lehre über die cellulären Vorgänge im Carcinom wird gründen können.

Ich habe meine diesbezüglichen Untersuchungen ausschliesslich an Uteruskrebsen gemacht. Dank einer grossen Liebenswürdigkeit der Herrn Prof. Lebedeff und Dr. Wasten hatte ich die Möglichkeit, das hierzu nothwendige Material aus deren Kliniken zu beziehen. Im Ganzen habe ich 21 Fälle von Uteruskrebs untersucht. In fünf Fällen handelte es sich um frühe Stadien von Portiokrebs, in welchen eine radicale Operation (Amputat. port. vagin., Exstirpat. uteri vagin.) noch möglich war. Unmittelbar nach der Operation schnitt ich mir die nothwendigen Gewebstheile aus dem entfernten Organe heraus und legte sie sofort in die fixirenden Flüssigkeiten: concentrirte Sublimatlösung, Flemming'sche Lösung, absoluten Alkohol, Müller'sche Flüssigkeit. In 15 Fällen hatte sich das Carcinom von der Gebärmutter bereits mehr oder weniger weit in die benachbarten Theile ausgebreitet und konnte von einer radicalen Operation überhaupt keine Rede mehr sein. In diesen Fällen verschaffte ich mir die nöthigen Gewebsstücke mittels eines scharfen Löffels. In einem Falle nur entnahm ich das Material einer Leiche. Die fixirten und entwässerten Gewebsstücke wurden in Paraffin eingebettet und mit dem Becker'schen Microtom geschnitten. Zum Färben verwandte ich Picrocarmin, Ehrlich'sches Hämatoxylin-Eosin, Saffranin oder Gentianaviolett mit nachfolgender Picrinsäurebehandlung, Ehrlich'sche Triacidlösung, Biondi-Haidenhain'sche Lösung.

I. Nachdem ich die angefertigten Präparate während eines Zeitraumes von mehreren Monaten beinahe täglich sorgfältig studirt und die verschiedenartigsten Einschlüsse beobachtet hatte, wollte es mir anfangs gar nicht einleuchten, welche Gebilde denn eigentlich

die vermeintlichen Parasiten vorstellen sollen. Ich konnte mir vielmehr Alles als eingeschlossene degenerirte oder nicht degenerirte Epithelzellen, weisse und rothe Blutkörperchen erklären. Gewisse Formen hatte ich mir bereits früher als durch endogene Vorgänge entstanden gedacht¹⁾. Da erblickte ich endlich das Gebilde Fig. 1. Es stammte aus einem Cylinderzellencarcinom der hinteren Muttermundlippe, welche noch so wenig vom malignen Processe ergriffen war, das Prof. Lebedeff sich mit einer Portioamputation begnügen konnte. Das bezügliche Gewebstückchen war in concentrirter Sublimatlösung fixirt und das Präparat mit Picrocarmin gefärbt. Wir sehen auf unserer Figur eine Cyste, welche aus einer Hülle und einem Inhalte besteht. Die Hülle resp. Kapsel a ist hell glänzend, nicht gefärbt, ziemlich dick, doppelschichtig, deutlich doppelconturirt. Bei Untersuchung mit dem Polarisationsapparat erweist sie sich als doppellichtbrechend. Der Inhalt stellt sich auf den ersten Blick als rothe ungleichmässig gefärbte Masse dar. Bei genauerem Zusehen überzeugt man sich aber, dass sie aus einem Conglomerat von irgend welchen, ungleichmässig runden, einander der Grösse nach ziemlich gleichen Gebilden b besteht. Ob es wirkliche Körper oder Vacuolen sind, ist schwer zu entscheiden. Unter anderem erinnern sie etwas an Paramylumkörner. Im Innern dieser Masse kann man bei gewisser Einstellung des Beleuchtungsapparates ein längliches, schlangenähnliches, etwas dunkler gefärbtes Gebilde c wahrnehmen, dessen Form bei verschiedenen Einstellungen des Objectivs sich ändert. An der Peripherie der rothen Masse sind ausserdem radiär angeordnete, kurze dünnere und dickere dunkle Streifen d zu sehen — wahrscheinlich kleine Risse und Falten. Der Durchmesser der Cyste beträgt 0,002 mm. Sie liegt deutlich extracellulär, obwohl in einer Ebene mit den Carcinomzellen. Der linke untere Rand war mit zwei andern Zellen bedeckt.

Das eben beschriebene Gebilde kann ich nun auf keine Weise als Produkt irgend welcher bekannten Zellenmetamorphosen der menschlichen Gewebe erklären. Ich habe es mehreren Sachverständigen demonstriert, nämlich den Herrn Dr. Winogradoff, Professor der pathologischen Anatomie an der militär-medizinischen Akademie zu St. Petersburg, Dr. Cholodkoffsky, Prof. der Zoologie daselbst, Dr. Gobi, Prof. der Botanik an der St. Peters-

1) Virchow's Archiv, Bd. 130, 1892.

burger Universität, Dr. Schewiakoff, Privatdocent und I. Assistent am zoologischen Institut zu Heidelberg, Dr. Wahrlich, I. Assistent am botanischen Institut der militär-medicinischen Akademie zu St. Petersburg. Ich erlaube mir allen diesen Herren meinen besten Dank für die Bereitwilligkeit, mit welcher sie meine Präparate angesehen haben, auszusprechen. Alle fünf waren mit mir darin einverstanden, dass man im vorliegenden Falle es mit einem incystirten Protozoon zu thun hat. Irgendwie specieller konnte das Gebilde nicht bestimmt werden.

Bei weiterem, recht langem Nachsuchen habe ich noch zwei weitere cystische Gebilde, die ich den eben beschriebenen anreihen möchte, aufgefunden: Fig. 2 und 3.

In Fig. 2 handelt es sich um eine Cyste mit ebenfalls heller, glänzender, doppeltlichtbrechenden Membran a. Nur war sie in diesem Falle bedeutend dünner und konnte man keine Andeutung von Doppelschichtigkeit auffinden. Der Inhalt b war vollkommen homogen und intensiv roth gefärbt. Das Gewebstückchen war in absolutem Alkohol fixirt und das Präparat mit Ehrlich'scher Triacidlösung gefärbt. Die Cyste lag in einer Lücke zwischen lauter epithelialen Carcinomzellen. An der Peripherie dieser Lücke sah man ganz deutlich Reste von Zellplasma. Von einem Zellkern war nichts zu sehen. Der Grösse und Form nach entsprach die Lücke ganz gut den umgebenden ziemlich grossen Epithelzellen. Ich vermuthete darum, dass die Cyste sich in einer Epithelzelle, welche untergegangen ist, gebildet hat. Der grösste Durchmesser betrug 0,0019 mm.

In Fig. 3 sieht man eine ähnliche, obwohl viel kleinere Cyste in einer Vacuole einer Epithelzelle liegen. Eine dünne glänzende helle Membran a umgiebt den mit Picrocarmin recht stark braun gefärbten Inhalt b, bei c kann man deutlich irgend einen runden, bedeutend dunkler gefärbten Körper und mehrere Vacuolen dd unterscheiden. Der Kern f der einschliessenden Zelle war bedeutend kleiner als derjenige der benachbarten epithelialen Zellen. Der Durchmesser dieser Cyste betrug 0,0011 mm.

Ich denke nicht fehlzugehen, wenn ich die drei eben beschriebenen cystischen Gebilde als zu einer Gattung gehörend betrachte. Alle drei besitzen eine charakteristische helle glänzende Membran. Dass sie im ersten Fall doppelt, in den zwei anderen einschichtig erscheint, ist nicht von Belang; ebenso auch die verschiedene Grösse der Cysten. Im Inhalt kann man in Fig. 1 und 3 irgend

einen sich dunkler färbenden Körper unterscheiden. In Fig. 1 ist die Form des letzteren freilich eine gewundene, in Fig. 3 eine runde. In Fig. 2 lässt sich scheinbar nichts derartiges auffinden. Als ich aber später aus besonderen Gründen das bezügliche Präparat nach Biondi-Heidenhain umfärbte, so kam auch hier ein ähnlicher Körper wie in Fig. 3 zum Vorschein.

Im Inhalt der Cyste Fig. 3 konnte man ausserdem mehrere grössere und kleinere Vacuolen unterscheiden. Ein vacuolärer Bau ist auch in Fig. 1 nicht mit Sicherheit auszuschliessen. Dagegen war in Fig. 2 nichts von Vacuolen zu sehen. Dass war also ein geringes unterscheidendes Moment im Bau der Cysten. Viel mehr Bedeutung könnte man als solchem der anscheinend verschiedenen Lage der Cysten zuschreiben. In Fig. 3 liegt ja die Cyste zweifellos intracellulär; Fig. 1 und 3 befinden sich dagegen extracellulär. Doch habe ich bereits oben die Gründe auseinandergesetzt, welche auch für Fig. 2 eine intracellulare Entstehung wahrscheinlich machen. Aus derselben Ursache kann auch bezüglich Fig. 1 nicht mit Sicherheit behauptet werden, dass dieses Gebilde, seiner gegenwärtigen Lage entsprechend, nur extracellular entstanden sein kann. Ich denke mir vielmehr, dass alle drei beschriebenen Cysten in epithelialen Carcinomzellen entstanden sind. In Fig. 1 und 2 gingen aber die einschliessenden Zellen unter und kamen so die betr. Cysten extracellular zu liegen.

Das sind die einzigen drei Cysten mit heller, glänzender, sich nicht färbender Membran, welche ich in diesem Falle von Carcinom der hinteren Muttermundslippe auffinden konnte. In den übrigen von mir untersuchten Gebärmutterkrebsen habe ich nur ein Mal ein ähnliches Gebilde gesehen. Es war von der Grösse des in Fig. 1 abgebildeten. In einer hellen glänzenden Kapsel befand sich ein homogener, stark blau tingirter Inhalt. Das bezügliche Präparat war in Müller'scher Flüssigkeit gehärtet und mit Ehrlich's Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Noch ein weiteres grösseres cystisches Gebilde aus demselben Fall, von welchem auch die Figuren 1—3 stammen, kann ich nicht mit Schweigen übergehen. Es bestand aus einer blauen Membran a und einem hellgelben gekörnten Inhalt b, in dessen Innern man zwei sich übereinander kreuzende längliche Gebilde cc unterscheiden konnte. Das Präparat war nach Biondi-Heidenhain behandelt und im Uebrigen die Färbung schlecht gelungen. Diese Cyste befand sich anscheinend in keinem Zusammenhange mit dem Gewebe

des Präparates; sie lag vielmehr unter dem letzteren dem Objektträger auf und könnte darum möglicherweise als eine zufällige Verunreinigung des Glases aufgefasst werden. Die meisten der oben genannten Herren glaubten auch sich mit dieser Erklärung begnügen zu können. Aus folgendem Grunde meine ich aber, dass man zu derartigen Erklärungen nur mit Bedacht seine Zuflucht nehmen kann. Mit Fig. 2 ist mir nämlich Folgendes geschehen. Diese Cyste lag, wie gesagt, anfangs in einer Lücke zwischen Epithelzellen. Als ich später das Präparat nach Biondi-Heidenhain umfärbte, so fand sich diese Lücke vollkommen leer. Die Cyste lag aber ganz nahe von ihr auf dem Präparate. Durch die wiederholte Bekandlung des letzteren mit verschiedenen Flüssigkeiten und mit Canadabalsam ist die Cyste also aus ihrer ursprünglichen Lage an einen ganz anderen Ort verrückt worden. Ein ähnlicher Vorgang kann auch für Fig. 4 mit Sicherheit nicht ausgeschlossen werden. Mag nun diese Cyste zum Carcinomgewebe gehören oder nicht, jedenfalls hatte sie in folgender Richtung ein ganz besonderes Interesse. Die Färbung des bezüglichen Präparates nach Biondi-Heidenhain war, wie gesagt, schlecht gelungen; nur die Cyste war deutlich tingirt. Dieser Umstand gab zu denken. Nach der angegebenen Methode wird das Präparat bekanntlich zuerst in Tinct. Jodi und dann erst in die Farbmischung gebracht. Letztere ist mit Acid. muriaticum angesäuert. Da die Cystenkapsel blau tingirt war, so könnte dieses vielleicht durch die Jodtinktur mit folgender Säurebehandlung hervorgerufen sein und wäre man sonach im Rechte auf das Vorhandensein von Cellulose zu schliessen. Um hier etwas mehr in's Klare zu kommen, hatte ich die Präparate, welche Fig. 1—3 enthielten, vom Canadabalsam mittelst Terpentinöl und Alkohol befreit und dann mit Chlorzinkjod behandelt. Die für Cellulose charakteristische Reaktion ist aber nicht zum Vorschein gekommen. Ebenso wenig habe ich eine blaue Färbung der Kapsel durch nachfolgende Behandlung nach Biondi-Heidenhain erzielen können. Demnach erlaube ich mir nicht die Cyste Fig. 4 mit Fig. 1—3 in eine Reihe zu stellen. Ueberhaupt ist es die einzige Cyste dieser Art, die ich in allen von mir untersuchten Gebärmutterkrebsen gesehen habe.

Beim Durchsehen der bezüglichen Literatur habe ich bei zwei Autoren Notizen über, den oben beschriebenen ähnliche, grössere cystische Gebilde in malignen Neubildungen gefunden. Paw-

lowsky¹⁾ erwähnt kurz eines in einem Sarcom gefundenen grossen runden Körpers, der eine Kapsel mit doppelten Conturen besass und mit einer gefärbten Kernmasse erfüllt war. Pawlowsky rechnet ihn zu den Sporozoa. Weiter ist es Popoff²⁾, welcher in einem nach Biondi-Heidenhain gefärbten Carcinompräparat zwischen den Zellen einen Körper gesehen hat, der aus einem stark gelb tingirten Protoplasma und einem intensiv grün gefärbten Kern bestand. Dieses Gebilde war von einer ziemlich breiten, schwachgelben Zone umgeben, in welcher man einen zerfallenden Leukocytenkern unterscheiden konnte. Alles dieses war weiter noch von einer dunkelgelben Membran mit einem glänzenden doppelten Contur umringt. Popoff unternimmt es nicht, die Natur des fraglichen Gebildes irgend wie näher zu bestimmen.

II. In demselben Carcinom habe ich noch mehrere kleine cystische Gebilde (Durchmesser 0,0009 mm) aufgefunden, von denen eins in Fig. 5 abgebildet ist. Das bezügliche Präparat war in absolutem Alkohol fixirt und mit Picrocarmin gefärbt. Man sieht eine dicke chitinartige doppelschichtige Kapsel. Die äussere Schicht a ist deutlich doppelt conturirt. Zwischen beiden Conturen nimmt man eine deutliche radiäre Strichelung wahr. Die Kapsel ist in ein unreines Gelb gefärbt. In ihrem Innern befindet sich ein rother, äusserst fein gekörnter, fast homogener Körper e. Wohl infolge der Einwirkung verschiedener Reagentien ist er bei d etwas geschrumpft.

In mehreren anderen der eben beschriebenen sonst vollkommen ähnlichen Cysten war keine radiäre Strichelung der äusseren Schicht vorhanden.

Weiter habe ich noch mehrere kleine Cysten, wie eine in Fig. b abgebildet ist, gesehen. Die Kapsel ist hier wie mit kurzen feinen Stacheln besetzt. Der Inhalt a ist fein gekörnt. Die Zeichnung ist nach einem Präparat, welches in concentrirter Sublimatlösung fixirt und nach Biondi-Heidenhain gefärbt war, gezeichnet. Die Kapsel hatte einen leichten Ton in's Blaue.

Die beschriebenen Gebilde sind den Dauercysten mancher Protozoa äusserst ähnlich. Die in Fig. 6 abgebildete erinnert sehr

1) Pawlowsky, Ueber parasitäre Einschlüsse in sarcomatösen Geweben. Virchow's Archiv, Bd. 133, H. 3.

2) l. c.

an die Dauersporen von *Pseudospora aculenta*¹⁾. Solche Dauersporen ähnliche Cysten habe ich in diesem Carcinom gegen 9—10 gesehen.

Ausser diesen Cysten, die aus Kapsel und Inhalt bestanden, fanden sich aber mehrere leere Kapseln und zwar in weit grösserer Anzahl, als Cysten mit Inhalt. Manche von diesen Kapseln hatten ihre runde Form beibehalten, in der Wand konnte man aber 1—2—3 kleine Lücken und keinen Inhalt constatiren. Dagegen waren die meisten leeren Kapseln auf die verschiedenste Weise zusammengefaltet.

Alle diese Cysten und leeren Kapseln lagen extracellulär, manchmal mehrere nebeneinander. Sehr oft sah man solch eine Kapsel auf dem Präparate oder an dessen Rand liegend. Wahrscheinlich waren sie an diese Stellen durch den sich ausbreitenden Canadabalsam gebracht. Auf keinen Fall hatte ich aber irgend eine zufällige Verunreinigung meiner Präparate vor mir. Hauptsächlich war es ein Befund, der mich in dieser Beziehung von allen Zweifeln befreite. Ich hatte es mit einer kleinen Serienreihe von Schnitten zu thun. In einem Schnitt fanden sich nun an einer gewissen Stelle ein paar Cysten und mehrere leere Kapseln beisammen liegend. Als ich in den folgenden Schnitten die correspondirenden Stellen aufsuchte, konnte ich auch dort dieselben Gebilde constatiren.

Derartige leere Kapseln sind bereits von Sawtschenko²⁾ in einem Carcinom nachgewiesen. Ich glaube einem solchen Befunde eine ganz besonders wichtige Bedeutung zuschreiben zu müssen, da seiner Zeit Noegerrath³⁾ unter Anderem gerade das Fehlen von leeren Kapseln in Carcinomen sehr betonte und zum Theil auch darauf seine negativen Ausführungen betreffs des Vorkommens von Protozoa im Carcinom gründete,

In den übrigen von mir untersuchten Gebärmutterkrebsen habe ich keine leeren Kapseln gefunden. Ueberhaupt sind mir solche Cysten, wie die in Fig. 5 abgebildete, nur zwei Mal begegnet. Beide Mal fehlte die radiäre Strichelung der äusseren Schicht.

1) Wilhelm Zopf, Untersuchungen über Parasiten aus der Gruppe der Monadinen. 1887.

2) Sawtschenko, Weitere Untersuchungen über schmarotzende Sporozoen in den Krebsgeschwülsten. Centralbl. f. Bakteriolog., Bd. 12, H. 1, 1892.

3) l. c.

Leider vermag ich nichts Sicheres über weitere Vorgänge im Innern der sub I—II beschriebenen Cysten resp. über Sporenbildung zu berichten. Ebenso wenig kann ich darüber etwas aussagen, ob die, wie Dauercysten aussehenden Cysten, auch wirklich eine ihrem Aussehen entsprechende Bedeutung haben; ob die andern in Fig. 1 bis 3 etwa als Schwärmercysten zu betrachten wären. Um aber beide Arten von Cysten dem Namen nach irgend wie von einander zu unterscheiden, erlaube ich mir die in Fig. 1—4 abgebildeten, ihrer Grösse entsprechend Macrocysten, die anderen dagegen — Fig. 5—6 — Mikrocysten zu nennen.

III. Ausser diesen cystischen waren in demselben Falle von Carcinom der hinteren Lippe nicht incystirte (s. v. v.) intracelluläre Gebilde vorhanden (Fig. 7—9).

Was die äussere Form dieser Gebilde anbelangt, so ist sie sehr verschieden. Zuweilen sind sie ziemlich regelmässig rund, meistens aber anscheinend ganz willkürlich unregelmässig resp. amöboid. Wie die Form, so variirt auch die Grösse. Die kleinsten Exemplare sind vielleicht um das Vierfache kleiner, als ein rothes Blutkörperchen, die grössten übertreffen ein solches um das Dreifache, Vierfache. Sie bestehen aus Plasma und Kernsubstanz.

Ich unterstreiche besonders den eben ausgesprochenen Satz, denn bei dem gegenwärtigen Stande der Zoologie und Botanik giebt es keine einfache Lebewesen, welche eines Kerns entbehren sollten. Häckel's Monere war nur Phantasie. Protoplasma und Kern ist darum das wenigste, was unbedingt nachgewiesen werden muss, um irgend ein Gebilde als Zelle, resp. einzelligen Organismus gelten zu lassen. Leider wird dieses Postulat in den Arbeiten über Carcinomparasitismus nicht immer erfüllt. Ganz besonders gilt solches von der Nils Sjöhring'schen¹⁾ Sarcode. Auch die Kurloff'sche²⁾ Arbeit lässt in dieser Hinsicht vieles zu wünschen übrig.

Was nun die Beschaffenheit des Plasmas unserer Gebilde anbelangt, so ist es bald gröber, bald feiner gekörnt; zuweilen sieht es fast homogen aus. Sehr oft kann man darin eine oder mehrere Vacuolen konstatiren (Fig. 7 v.). Es färbt sich intensiv mit Picrinsäure und Eosin.

Die Kernsubstanz färbt sich stark mit Carmin, Indulin (Ehrlich's Triacidlösung), Saffranin, Gentianaviolett und schwach violett

1) l. c.

2) Centralbl. f. Bakteriolog. 1894.

mit Hämatoxylin. Zuweilen sehen wir nur einen grösseren oder kleineren runden oder unregelmässig geformten Kern. Oefter finden sich aber deren zwei oder mehrere. In letzterem Falle können sie von untereinander gleicher (Fig. 8, k) oder ungleicher Grösse (Fig. 7 u. 9, k) sein. Befindet sich solch ein kleiner Kern an der Peripherie des Plasmas, so hat er gewöhnlich eine Sichelform (Fig. 7). Irgend eine Struktur ist in den Kernen nicht zu erkennen: sie sehen alle ganz homogen aus.

Das eingeschlossene Gebilde A befindet sich meistens in einer Vacuole der bezüglichlichen einschliessenden Epithelzelle. Die Hohlwand der Vacuole v ist zuweilen mit einer doppelt conturirten, anscheinend plasmatischen, da feingekörnten Membran b ausgelegt (Fig. 9). Der Kern der einschliessenden Epithelzelle ist meistens durch das Gebilde mehr oder weniger plattgedrückt und an die Peripherie der Zelle gerückt. Sehr oft ist solch ein Kern bedeutend kleiner als diejenigen der benachbarten Epithelzellen. In anderen Fällen wiederum zeigt er ein anderes besonderes Aussehen. Dieser Zustand ist in Fig. 9 M abgebildet. Es sieht so aus, als hätte sich der betreffende Kern durch fortgesetzte direkte Theilung in eine Menge kleiner Theile getheilt, welche aber alle dicht bei einander liegen. In anderen Zellen ist ein Theil dieser kleinen Kerne anscheinend in einen Haufen Chromatinkörner und -Fäden verwandelt. Wieder in anderen ist von einer Kernstruktur überhaupt nichts zu entdecken, sondern nur eine gekörnte Chromatinmasse. Weiter finden sich die zu beschreibenden Gebilde in grossen Vacuolen, an deren Peripherie überhaupt von einem Zellkern nichts mehr zu sehen ist. Man könnte somit sagen, dass in vielen einschliessenden Zellen der Kern anfangs eine fortgesetzte direkte Theilung zeigt, um darauf sich in einen unregelmässigen Haufen Chromatinkörner zu verwandeln und endlich ganz zu verschwinden.

Ihrem äusseren Aussehen nach haben die eben beschriebenen Gebilde nicht die geringste Aehnlichkeit mit Epithelzellen, Leukocyten oder rothen Blutkörperchen. Gegen den Einwand, ob es sich nicht um solche degenerirte Zellen handeln könne, verweise ich auf Bilder, wie Fig. 7. Im Ganzen ist es mir gelungen, zwei solche aufzufinden. Wir sehen hier, dass solch ein Gebilde A zu gleicher Zeit sich in zwei benachbarten Epithelzellen befindet, indem seine zwei dicken Enden durch eine dünne Plasmabrücke verbunden werden. Ich denke, solche Bilder kann man nur auf zweierlei Weise er-

klären: entweder wandert hier eine amoeboide Zelle aus der Vacuole einer Epithelzelle in eine andere über, oder es copuliren zwei solche in benachbarten Zellen eingeschlossene Gebilde. In unserem Falle könnte man eher erstere Erklärung annehmen, da die Vacuole b bedeutend grösser als a ist, und demnach die amoeboide Zelle wahrscheinlich aus Zelle b in Zelle a überwandert. Mit absoluter Sicherheit lässt es sich freilich am fixirten Präparat nicht entscheiden, welche der beiden Erklärungen die richtigere ist.

Von Korotneff¹⁾ sind ähnliche Bilder als Ueberwanderung des Parasiten gedeutet worden. Warum dagegen Borrel²⁾ hier eine endogene Vermehrung der Carcinomzellen annimmt, ist mir vollkommen unbegreiflich. Degenerirte Zellen müssen hier meiner Meinung vollkommen ausgeschlossen werden. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass degenerirende Zellen amoeboide Bewegungen ausführen können, wie solches z. B. an rothen Blutkörperchen konstatiert ist. Ob aber dieser Vorgang sich soweit steigern kann, dass eine degenerirte eingeschlossene Zelle aus einer einschliessenden Zelle in eine andere überwandern würde, ist bis jetzt nicht nachgewiesen.

So halte ich mich für berechtigt anzunehmen, dass in Fig. 7 es mir gelungen ist, eine unzweifelhaft nicht degenerirte, lebende, in Bewegung sich befindende Zelle zu fixiren. Es könnte sich im gegebenen Falle nur um einen Leukocyten oder irgend einen parasitären Organismus handeln. Unzweifelhafte Leukocyten waren in demselben Präparate hinreichend vorhanden und hatten sie durchaus keine Aehnlichkeit mit dem in Fig. 7 gezeichneten Gebilde, von den in Fig. 8 u. 9 abgebildeten garnicht zu reden. Folglich sehe ich mich gezwungen mit weit mehr Wahrscheinlichkeit das Gebilde Fig. 7 für einen parasitären Organismus zu erklären. Wegen der grossen Aehnlichkeit der in Fig. 8 u. 9 abgebildeten Einschlüsse mit demjenigen in Fig. 7 glaube ich nicht fehlzugehen, wenn ich sie alle als zu einer Gattung gehörend anerkenne.

Die betreffenden Präparate habe ich ebenfalls den obengenannten Herren Zoologen und Botanikern demonstirt, ohne dass einer vorher um die Meinung des anderen gewusst hätte. Jeder von ihnen sagte genau dasselbe aus, nämlich, dass es sich hier

1) l. c.

2) Borrel, Evolution cellulaire et parasitisme dans l'Épithélioma. Montpellier 1892.

um einen parasitären amöboiden Organismus handelt. Irgend wie specieller konnte das Gebilde nicht classificirt werden: es musste sogar unentschieden bleiben, ob es in's Thier- oder Pflanzenreich hingehört. Was Prof. Winogradoff anbetrifft, so meinte er, dass jedenfalls in Fig. 7 irgend eine lebendige Zelle fixirt worden ist; er könne aber nicht entscheiden, ob es ein Parasit ist, oder ob man es mit einem endogenen Vorgange zu thun hat, da er ähnliche Bilder in Knorpelpräparaten gesehen hat.

Angenommen, wir hätten vor uns einen amöboiden parasitären Organismus, so tritt eine weitere Frage uns unwillkürlich entgegen. Sind die oben beschriebenen Cysten als ein Entwicklungsstadium der Amöben anzusehen, oder sind es verschiedene Parasiten, die nichts mit einander zu thun haben. Die Herrn Zoologen und Botaniker meinten, dass die beschriebenen intracellulären Amöben wohl solche Cysten abgeben könnten; ob es aber sich in unserem Falle wirklich so verhält, kann mit Sicherheit an fixirten Präparaten nicht entschieden werden, sondern nur durch fortdauernde Beobachtung von lebendem Gewebe oder an Reinculturen.

Meiner Meinung nach würde man besonders auf Grund solcher Bilder, wie Fig. 3 auf die Entstehung der Cysten mit heller, sich nicht färbender Kapsel aus Amöben schliessen können, da man hier am incystirten Organismus noch ganz gut einen vacuolären Bau sieht, wie er an sehr vielen Amöben in diesem Falle constatirt ist. Ausserdem befindet sich hier die Cyste ganz deutlich intracellular, genau so, wie die amöboiden Organismen.

Von den, wie Dauercysten aussehenden Gebilden habe ich keine Uebergangsformen zu den Amöben bemerken können.

Aber schon aus dem einfachen Grunde, dass Cysten überhaupt vorhanden sind, müsste man auch auf die Existenz von resp. Schwärmern schliessen. Die beschriebenen amöboiden Organismen könnte nun ihrem Aussehen nach ganz gut als solche gelten.

Wie sich die beschriebenen Organismen zur Aetiologie des Carcinoms verhalten, darüber kann ich auf Grund meiner fixirten Präparate doch wohl nichts aussagen. Ich kann nur bemerken, dass sie sich im geschilderten Uteruscarcinom meist herdweise vorfanden. In ganzen Reihen von Schnitten musste ich das Fehlen der Parasiten constatiren. Fanden sich aber in irgend einem Schnitt einer oder mehrere, so konnte man sicher sein, dass man in den folgenden sie auch nicht vermissen werde. In einigen Epithelzellinseln war ungefähr der siebente bis sechste Theil der Zellen

mit Amöben inficirt. Solche Stellen gab es aber sehr wenige. Meist kamen inficirte Zellen viel seltener vor.

In meinen übrigen Fällen von Uteruskrebs konnte ich keine Gebilde auffinden, welche ich als parasitäre amöboide Organismen ansprechen könnte. Hier und da fand sich wohl ein eingeschlossenes Gebilde, welches einige Aehnlichkeit mit solchen hatte. Derartige einzelne Befunde haben in fixirten Präparaten absolut keinen Werth, da sie ja auch als degenerirte Zellen erklärt werden können. Bilder aber, wie in Fig. 10, habe ich in den übrigen Fällen nicht mehr aufgefunden. Bezüglich der Cysten habe ich bereits oben bemerkt, dass ich solche noch in drei weiteren Fällen gefunden habe, aber nur zu je einer. Sonderbarer Weise konnte ich gerade in diesen Fällen kein einziges intracelluläres Gebilde als amöboides Stadium aussprechen.

Um etwaigen Missverständnissen vorzubeugen, muss ich noch erklären, dass ich durchaus nicht alle Epithelzeleinschlüsse des beschriebenen Uteruscarcinoms für Amöben halte. Sehr viele intracellulare Gebilde dieses Carcinoms, sowie alle in meinen übrigen Fällen müssen als degenerirte, oder auch nichtdegenerirte Epithelzellen, Leukocyten, rothe Blutkörperchen, oder als Produkte endogener Vorgänge betrachtet werden. Manchmal fanden sich auch Einschlüsse, deren Natur überhaupt schwer zu bestimmen ist, wie z. B. der in Fig. 10a abgebildete. Ich habe überhaupt nur solche intracellulare Gebilde für Amöben angesehen, welche eine gewisse unverkennbare Aehnlichkeit mit dem in Fig. 7 befindenden hatten.

Bevor ich schliesse, möchte ich noch kurz Folgendes erwähnen. Ich bin mir nämlich sehr wohl bewusst, dass alles, was ich für die parasitäre Natur der in Fig. 7—9 gezeichneten Gebilde vorgebracht habe, sich eigentlich mehr oder weniger auf Vermuthungen stützt und dass ich in dieser Beziehung keinen positiven bindenden Beweis geliefert habe. Die Möglichkeit, dass Prof. Winogradaff recht hat, ist nicht ausgeschlossen. Ich will nur gesagt haben, dass ich diese Gebilde mit mehr Wahrscheinlichkeit für parasitäre Zellen anzunehmen mich gezwungen fühle, als für solche des menschlichen Organismus. Was dagegen die Fig. 1—6 anbelangt, so weiss ich nicht, ob man sie anders, als Parasiten erklären könnte; und da in diesem Punkte meine Meinung von fünf erfahrenen Forschern unterstützt wird, so hoffe ich einen recht sicheren Beweis für das Vorkommen von parasitären Organismen im Carcinomgewebe beigebracht zu haben. Vorläufig dreht sich

der recht erbitterte Streit doch nur um diesen Punkt. Erst wenn wir hier ins Klare gekommen sind, wird die weitere schwierigere Frage über die pathogenetische Bedeutung dieser Organismen in Angriff genommen werden können.

Sämmtliche Figuren sind mit dem Abbé'schen Zeichenapparat bei Zeiss Oc. 12 Obj. 3 homog. Immersion von Dr. Wahrlich, welchem ich dafür meinen grossen Dank ausspreche, gezeichnet worden.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 9.

Fig. 8.

Fig. 10.