XXIII.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Leipzig.
(Prof. Marchand.)

Untersuchungen über die als Parasiten gedeuteten Zeileinschlüsse im Carcinom.

Von

Dr. Hans Nösske,

vormals Assistenten des Instituts, z. Z. Volontärassistenten an der chirurg. Klinik in Strassburg.

(Mit Tafel IV—V.)

Die Forschung nach der Entstehungsursache des Carcinoms ist in den letzten Jahren mit ganz besonderer Energie betrieben worden, das lehrt ein Blick auf die heutige Carcinomliteratur. Die Krebsforschung ist heute kein Privilegium des pathologischen Anatomen mehr, sondern Gemeingut der gesamten ärztlichen Wissenschaft und ihrer verwandten Disciplinen. Kliniker wie Pathologen, Theoretiker wie Praktiker sind heutigen Tages mehr denn je bemüht, der Aetiologie des Carcinoms und anderer maligner Neubildungen mit allen Mitteln moderner Forschungsmethoden auf die Spur zu kommen. Dieser Arbeitstheilung entspricht naturgemäss eine sehr vielseitige Behandlung des Gegenstandes.

Gleichwohl gewinnt immer mehr eine Richtung der ätiologischen Krebsforschung die Oberhand, die zwar nicht neu, aber doch nie so lebhaft in den Vordergrund des Interesses getreten ist wie heutigen Tages: die Lehre von einem parasitären Ursprung des Carcinoms und anderer maligner Neoplasmen. Zahlreichen Klinikern gilt heute die parasitäre Theorie als die berufenste und natürlichste, und es werden für diese Anschauung allerlei klinische, experimentelle, mikroskopische, statistische u. a. Belege herangezogen, die von Uebertragung von Mensch auf Mensch oder Thier auf Thier, von erfolgreichen Verimpfungen aus Carcinomen reingezüchteter Organismen, von erblicher Uebertragung, endemischem Auftreten, zunehmender

Häufigkeit des Carcinoms u. dgl. berichten. Und doch müssen selbst die eifrigsten Verfechter der parasitären Theorie immer und immer wieder offen eingestehen, dass in der ungeheuren Literatur über das Carcinom sowohl wie über die malignen Neoplasmen überhaupt doch nur ganz vereinzelte Mittheilungen sich finden, die für die Geschwulst-ätiologie von essentieller Bedeutung sein könnten und die obendrein nicht einmal schlechthin zum Beweise eines parasitären Ursprungs des Carcinoms ausreichen. Dies gilt vor Allem von den zahlreichen mitgetheilten Thierexperimenten; haben doch gerade die Forscher, die über die schönsten positiven Uebertragungsversuche berichten, (Hanau, Wehr, Hahn, v. Bergmann, Cornil u. a.), ihre Ergebnisse nicht als Zeugen eines Carcinomparasitismus betrachtet, sondern ihnen lediglich die Bedeutung gelungener Transplantationen von Geschwulstzellen innerhalb der gleichen Species beigemessen. Die so häufig versuchte Uebertragung des Carcinoms von Mensch auf Thier, oder von einer Thierspecies auf eine andere, ein Experiment, dessen positiver Ausfall der parasitären Theorie des Carcinoms eine wesentliche Stütze bieten würde, ist aber bisher einwandsfrei nicht gelungen.

Was das Thierexperiment nicht ermöglichte, das sollte das Mikroskop leisten, und mit der Erkenntniss, dass gewisse Protozoen und Sprosspilze Zellwucherungen hervorrufen können, stieg die Hoffnung, von der Protozoen- bez. Blastomycetenforschung die längst ersehnte Aufklärung zu gewinnen. So wuchs in den letzten fünfzehn Jahren jene ungeheure Literatur über parasitäre Einschlüsse in Carcinomzellen herauf, die noch alljährlich an Umfang stetig zunimmt. Diese nach Hunderten zählenden Publicationen hier noch einmal einer kritischen Betrachtung zu unterziehen, wäre kaum möglich, und dafür liegt weder ein literarisches Bedürfniss noch unsererseits eine Absicht vor. Die meisten dieser vermeintlichen Krebsparasiten waren so einfach und sicher als irrig gedeutete Degenerationsformen der Geschwulstzellen, veränderte Leukocyten u. dgl. zu deuten, dass es nicht nöthig erscheint, sie noch einmal alle hier aufzuzählen.

Freilich ist bisher in den meisten Widerlegungen solcher Befunde schlechthin von Degenerationserscheinungen u. dgl. in Protoplasma und Kern von Geschwulstzellen die Rede gewesen, und die meisten Autoren haben sich nicht weiter Mühe gegeben, die von Anderen als Parasiten angesprochenen Degenerationsprocesse näher zu verfolgen, sie womöglich zu analysiren. Und doch darf man nicht verkennen, dass es sich wenigstens zum Theil namentlich bei den in neuerer Zeit als Parasiten beschriebenen Gebilden in Carcinomzellen nicht um

alltägliche Degenerationsformen handelt, sondern zum Theil um gut charakterisirte, immer wiederkehrende Bildungen, deren nicht parasitäre Natur wohl, wenn auch nicht ganz leicht, festzustellen war, deren eigentliches Wesen aber mit der blossen Negation, dass es sich nicht um selbstständige Organismen handele, doch nicht aufgeklärt wurde. Und auch die Degenerationsprocesse verdienen ebenso wie die productiven und regenerativen Vorgänge im Zelleben ihre gebührende Würdigung. Der mangelhaften Kenntniss der degenerativen Vorgänge in den Geschwulstzellen ist nicht zum geringsten Theil die immer von neuem sich wiederholende Angabe über parasitäre Zelleinschlüsse im Carcinom zuzuschreiben.

Es giebt nur wenige Arbeiten, in denen die angeblich parasitären Einschlüsse in Carcinomzellen eine genauere Berücksichtigung erfahren haben, so von Karg (33)*, Pianese (46), Ribbert (52) u. a. Wohl die eingehendste Nachprüfung der mannigfach beschriebenen Krebsparasiten hat Pianese in seinen histologischen und experimentellen Untersuchungen über das Carcinom vorgenommen. Pianese begeht aber leider den Fehler, bei seiner Nachprüfung der einzelnen Angaben sich allzusehr von färbetechnischen und anderen unseres Erachtens nebensächlichen Gesichtspunkten in der Deutung seiner Befunde leiten zu lassen. Er gerät daher, wie wir später noch sehen werden, auf den schwankenden Boden hypothetischer Speculationen über die chemische Natur der fraglichen Zelleinschlüsse, seine Darstellung gewinnt dadurch etwas Gekünsteltes und verliert auf Kosten ihrer Breite an Durchsichtigkeit und Sachlichkeit. Dies mag wohl mit einen Grund dafür abgeben, dass Pianese's zum Theil durchaus zutreffende Beobachtungen sich keinen weiteren Eingang verschafft haben.

Es lässt sich nicht leugnen, dass manche der in neuerer Zeit in Geschwülsten, vorwiegend Carcinomen, gefundenen und als Parasiten beschriebenen Zelleinschlüsse auf den ersten Blick einen mit gewissen Protozoenformen verwandten Habitus darbieten, so dass selbst der geübte Mikroskopiker lange im Zweifel sein kann, ob er diesen Formen eine parasitäre Natur vindiciren soll oder nicht. Zu solchen auf selbstständige Organismen verdächtigen Zelleinschlüssen gehören vor Allen die von Plimmer (49), Gaylord (22) und die in jüngster Zeit von v. Leyden (37) und Feinberg (18) beschriebenen und theilweise abgebildeten Einschlüsse in Carcinomzellen, die wohl von allen neueren Mittheilungen ähnlicher Art einzig und allein einer kritischen Prüfung werth erscheinen dürften.

*) Die in Klammern befindlichen Ziffern beziehen sich auf das am Schlusse angefügte Literaturverzeichniss.

Unsere ursprüngliche Aufgabe galt einer Nachprüfung der Plimmer'schen Publication: „On the aetiology and histology of cancer“ aus dem Jahre 1899. Plimmer's Untersuchungen an einem sehr umfangreichen Carcinommaterial (1278 Carcinomen), seine ausführliche Beschreibung, seine Abbildungen hatten etwas so Bestechendes, dass Herr Geheimrath Prof. Marchand diese Angaben einer besonderen Nachprüfung werth erachtete und mich mit derselben beauftragte. Das zunächst eng begrenzte Thema erweiterte sich unwillkürlich von selbst einerseits durch das sich bei solchen Untersuchungen sehr bald fühlbar machende Bedürfniss nach eingehender Orientirung über die einschlägige Literatur, die gerade bei diesem schon so oft bearbeiteten Stoffe unumgänglich erschien, andererseits durch die gerade in neuester Zeit sich häufenden Angaben über Parasitenbefunde im Carcinom. Freilich wird es einem bald klar, dass es heute kaum noch möglich ist, die enorme Literatur über das Carcinom erschöpfend zu berücksichtigen. Hier kann nur eine gewisse vorsichtige Auswahl statthaben. Wir werden uns heute nicht mehr Mühe geben, bacilläre Befunde, wie sie einst Scheuerlen u. a. berichteten, als ernstlich zu erwägende Möglichkeiten einer experimentellen Nachprüfung zu unterziehen. Unser Augenmerk muss vielmehr allen solchen Beobachtungen zugewandt sein, deren verhältnissmässig noch junge Kenntniss uns allerlei noch ungelöste Fragen auferlegt und die deshalb nicht ohne Weiteres als belanglos abgethan werden können. Die moderne Protozoenforschung, deren fruchtbarer Förderung wir die schönen Resultate über die Ursache und Verbreitung der Malaria verdanken, die uns die Thatsache einer durch Protozoen auslösbaren, gelegentlich nicht unerheblichen Zellproliferation gelehrt hat, ist wohl die am meisten in Betracht kommende Wissenschaft, die wir — vielleicht einschliesslich noch der Blastomycetenforschung — bei parasitologischen Betrachtungen über das Carcinom am ehesten zu Rathe ziehen müssen.

Wenn wir nun auch von einer genaueren Berücksichtigung älterer Arbeiten über Krebsparasiten, namentlich solcher über parasitäre Einschlüsse in den Zellen von Plattenepithelcarcinomen, Abstand nehmen zu dürfen glaubten, um so mehr als die hierbei in Frage kommenden Gebilde eine sehr gründliche und sachliche Nachprüfung bereits durch Karg u. a. erfahren haben, so hielten wir uns doch für verpflichtet, möglichst allen neueren Mittheilungen über Krebsparasiten Rechnung zu tragen. Waren doch gerade die letzten Jahre reich an solchen Publicationen; es seien neben den bereits erwähnten hier noch die Arbeiten von Bosc (9), Leopold (36), Nichols (42),

Sanfelice (59), Schüller (69), Sjöbring genannt. Ein Theil derselben hat bereits von anderer Seite eine Nachprüfung erfahren, so die Arbeiten von Schüller und Leopold. Beide können heutzutage einer eingehenderen Berücksichtigung kaum noch werth erscheinen. Schüller's vermeintliche Parasiten im Carcinom und Sarkom des Menschen sind durch Völker (72) in ihrer wahren Natur erkannt worden: es handelt sich zweifellos um Verunreinigungen bezw. Artefacte, die zum guten Theil wohl sicherlich durch Korkzellen verursacht waren, da Schüller Anfangs seine Culturen theilweise mit Korkstopfen verschlossen hatte. Die täuschende Aehnlichkeit der goldgelben, z. Th. stacheligen Korkzellen mit den von Schüller auf seinen Figurentafeln abgebildeten Krebsparasiten lässt sich nicht bestreiten. Wir hatten auf dem diesjährigen Chirurgencongress Gelegenheit, mehrere von Schüller aufgestellte Präparate zu sehen, und haben uns von irgend einer specifischen Bedeutung der als Parasiten bezeichneten Gebilde nicht überzeugen können. Um was es sich in dem einzelnen Falle handeln mochte, ob um Leucin (Sjöbring) oder Plasmazellen (Ribbert) bezw. Verhornungserscheinungen oder Niederschläge, ist ohne genaueres Studium der Präparate nicht zu entscheiden. Berücksichtigt man nun noch, dass Schüller seine Organismen sowohl für das Carcinom wie für das Sarkom als Erreger in Anspruch nimmt, ja dass er auch in syphilitischen Geweben, „und zwar nicht nur in den ersten Erscheinungsformen der Syphilis, sondern auch bei verschiedenen secundären und tertiären, vor allen Dingen aber auch in zahlreichen Erkrankungsfällen von hereditärer Syphilis“ Gebilde gefunden haben will, die „nach ihrem feineren Bau, ihrer Form und Farbe in vieler Hinsicht an die bei Geschwülsten charakterisirten Organismen erinnern“, so kann man sich wohl ernster Zweifel an der Thatsächlichkeit seiner Befunde kaum erwehren.

Nicht minder kritiklos sind die Sjöbring'schen Angaben. Sjöbring (43) bildet eine Unzahl der verschiedensten Degenerationsformen und Zelleinschlüsse als Stadien des complicirten Entwicklungsganges seines hypothetischen Krebserregers ab und bewegt sich bei der Beschreibung desselben in so vielen zum Theil neu erfundenen technischen Begriffen, dass bei der Fülle solcher Begriffsbestimmungen eine Orientirung in seinen Angaben uns schlechterdings unmöglich war. Die auf seinen Tafeln abgebildeten Parasiten dürfte wohl kein zweiter Forscher jemals gesehen haben oder je wieder beobachten.

Viel Aufsehen haben die Untersuchungen von Leopold (36) über die Aetiologie des Carcinoms erregt und gelten anscheinend noch heute manchem Forscher als ein besonders werthvolles Material. In frischem

Carcinomgewebe, das er im hängenden Tropfen bis über 200 Tage aufbewahrt hatte, beobachtete Leopold Sprossungen von glänzenden, glashellen Kugeln, die er auf Blastomyceten zurückführt. Es gelang ihm schliesslich auch, Blastomyceten aus menschlichen Carcinomen rein zu cultiviren sowie durch Einpflanzung von Carcinomgewebe bez. Blastomycetenculturen bei Versuchsthieren „Geschwülste“ zu erzeugen.

Leopold's Untersuchungen haben nur in vier Fällen positive Resultate gezeitigt, und besonders ist es ein Versuch, auf den Leopold grossen Werth legt: In einem frischen Ovarialcarcinom fand er Blastomyceten, welche letztere sich in Reincultur gewinnen liessen und, in den Hoden einer Ratte injicirt, bei dieser eine grosse Zahl von Peritonealknoten hervorriefen. Die Ratte ging zu Grunde, und im frischen wie im gehärteten Gewebe enthielten die Knoten, die mikroskopisch den Bau eines „Riesenzellensarkoms“ zeigten, eine Unmenge von Blastomyceten. Aus den frischen Knoten liessen sich die Blastomyceten wieder in Reincultur gewinnen.

Leopold will demnach aus einem typischen Carcinom einen Mikroorganismus reincultivirt und mit diesem beim Versuchsthier ein Sarkom erzeugt haben. Das Widersinnige dieses Experimentes liegt auf der Hand. Bisher galt in der Bakteriologie das Postulat, dass der aus einem bestimmten Infectionsprocess reincultivirte Mikroorganismus, falls er der Erreger desselben sein sollte, auch wieder den gleichen Process hervorrufen müsse, in diesem Falle also ein Carcinom. Leopold aber begnügt sich damit, dass jener fragliche Parasit irgend eine andere Geschwulstbildung erzeugte, und es würde seine Argumentation, verallgemeinert, zu dem Axiom führen, dass ein Geschwulsterreger, reincultivirt und einem anderen Organismus einverleibt, irgend eine beliebige andere Geschwulst hervorrufen könne. Zwischen Carcinom und Sarkom dürfte demnach ein ätiologischer Unterschied nicht bestehen. Die Thatsache, dass es Leopold nicht gelang, mit seinem vermeintlichen Carcinomparasiten im empfänglichen Thierkörper wiederum ein Carcinom zu erzeugen, erweckt berechtigten Zweifel an der specifischen Bedeutung seiner Befunde und besonders auch an der Angabe, dass jenes vermeintliche, experimentell erzeugte Riesenzellensarkom auch wirklich ein echtes Sarkom gewesen sei. Weder die Abbildungen noch die Darstellung Leopold's könnten dieser Behauptung zur Stütze dienen, aus ihnen lässt sich vielmehr vermuthen, dass Leopold ein riesenzellenreiches Granulationsgewebe für ein Sarkom angesprochen hat. Es erinnert Leopold's Beschreibung jener Tumoren aus dem Peritoneum der Ratte an Busse's Mittheilung über einen Fall von chronischer subperiostaler Entzündung der Tibia

einer 31jährigen Frau, bei dem klinisch der Verdacht auf ein erweichtes Sarkom bestanden hatte. Das Gewebe, von sehr zahlreichen Blastomyceten durchsetzt, bestand aus einem „sehr zellreichen Granulationsgewebe, das in grosser Zahl Riesenzellen mit wandständigen Kernen enthielt und namentlich in den Schichten, in welchen dichte Züge von Spindelzellen mit Riesenzellen abwechseln, durchaus dem Aussehen von Riesenzellensarkomen glich“.

Wesentlich beachtenswerther als die bisher erwähnten neueren Arbeiten über Krebsparasiten mussten die bestimmten, auf ein grosses Untersuchungsmaterial sich stützenden Beobachtungen Plimmer's erscheinen, deren Nachprüfung unsere specielle Aufgabe war. In seiner 1899 erschienenen Publication „On the aetiology and histology of cancer“ berichtet Plimmer (49) über eigenthümliche Befunde von Zelleinschlüssen im Carcinom, die er für unzweifelhaft parasitär anspricht. Er bediente sich zu ihrem Nachweis verschiedener Fixirungs- und Färbungsmethoden. Wir geben hier eine solche von Gaylord, der die Plimmer'schen Angaben genau nachgeprüft hat, besonders empfohlene und auch von uns erfolgreich angewandte Methode Plimmer's wieder.¹⁾

1. Fixirung kleiner Gewebsstücke in Hermann'scher Flüssigkeit 12—24 Stunden.
2. Auswaschen in fliessendem Wasser 12—24 Stunden.
3. Härten in Alkohol; Einbetten in Paraffin.
4. Entfernen des Paraffins durch Xylol.
5. Absoluter Alkohol.
6. Einlegen in Wasserstoffsuperoxyd, bis das Schwarz aus dem Schnitt entfernt ist und keine Blasen mehr auf der Oberfläche (des Schnittes) sich bilden, eine Viertel- bis halbe Stunde.
7. Abspülen mit Wasser.
8. Färben mit Heidenhain's Eisenhämatoxylin oder Mallory's einfachem Eisenhämatoxylin.
9. Gründliches Auswaschen in fliessendem Wasser 3—6 Stunden
10. Färben in 1proc. Ehrlich'schen Neutralroth oder Bordeauxroth.

(Diese Lösung muss neutral gehalten werden. Wird sie sauer, so muss sie mit Alkali neutralisirt werden.) Nach der Färbung mit Eisenhämatoxylin muss die Differenzirung fortgesetzt werden, bis das Protoplasma entfärbt ist. Die Stärke der Rothfärbung im Präparat muss unter dem Mikroskop controllirt werden.“

1) Hier wie im Folgenden geben wir der Einfachheit halber beim Citiren des Originaltextes englischer Autoren eine möglichst wortgetreue deutsche Uebersetzung.

Statt der Färbung mit Neutralroth oder Bordeauxroth empfiehlt Plimmer ferner ein Gemisch von concentrirter wässriger Säurefuchsin- und Orangelösung im Verhältniss von 3 : 150.

In so vorbehandelten dünnen Schnitten sowohl wie bei Untersuchung frischer Zellen fand Plimmer unter 1278 Carcinomen, die theils frischem chirurgischen, theils Leichenmaterial entstammten, 1130 mal, d. h. in etwa 88 Proc. eigenthümliche, von ihm als Parasiten gedeutete Gebilde, die er folgendermaassen beschreibt (a. a. O. p. 441):

„Die Parasiten erscheinen am häufigsten als runde Gebilde von sehr verschiedener Grösse, 0,004 bis 0,04 mm im Durchmesser. Es findet sich ein centraler Theil, den ich hier der Bequemlichkeit halber als den Kern bezeichnen werde, obwohl dieser centrale Theil nichts mit dem eigentlichen Zellkern zu thun hat. Er ist gewöhnlich rund, doch kann er auch unregelmässige Form haben. Um den Kern findet sich eine Schicht von Protoplasma und nach aussen von diesem eine Kapsel. Dieser Kern unterscheidet sich in seinen mikrochemischen Reactionen vom Zellkern. Er nimmt mit dem Ehrlich-Biondi'schen Gemisch eine kupferrothe Farbe an, mit Thionin eine dunkelpurpurne. Bei der Hämatoxyлиндoppelfärbung (Heidenhain's Eisenhämatoxylin — Säurefuchsin-Orange (1) bez. Bordeauxroth (2)) nimmt er entweder (1) eine kupferrothe Färbung an, ganz verschieden von dem Roth des Protoplasmas oder des Bindegewebes oder (2) eine dunkle Rothweinfarbe, wiederum dunkler als die vom Protoplasma oder Stroma. Bei Färbung nach Ehrlich-Biondi reagirt er etwas ähnlich dem Nucleolus der Carcinomzellen, nur ist die Färbung etwas heller; ferner entfärbt er sich bei Färbung mit gewissen Anilinfarben (Anilinblau, Anilingrün, Bleu de Lyon) nicht, wie dies der Nucleolus thut, sobald der Schnitt in Alkohol ausgewaschen wird, sondern behält die Färbung selbst nach langdauernder solcher Behandlung. Dies muss erwähnt werden gegenüber der Annahme, dass diese Körper verirrte Kerngebilde (aberrant nuclear structures) seien.

In besonders gut fixirten Exemplaren kann man eine hellere Stelle im Kern beobachten, die in frischen Exemplaren nicht sichtbar ist; doch erscheint in frischen Exemplaren der Kern grösser als in einzelnen fixirten. Es muss bemerkt werden, dass der mit Hämatoxylin in der stärkst möglichen Art behandelte Kern diesem Farbstoff gegenüber sich refractär verhält, wenn letzterer nach den gebräuchlichen Methoden angewandt worden ist. Dies ist ebenfalls sehr wichtig im Zusammenhang mit der Behauptung, dass diese Körper Kerngebilde seien. Bei Fixirung in Alkohol, der kein gutes Fixierungsmittel ist, und der Verwendung von gewissen Farbstoffen, wie dem Ehrlich-

Biondi'schen Gemisch, ist ein deutlicher Metachromatismus zu beobachten. Der Kern des Parasiten erscheint roth und der der Zelle blaugrün.

Der Kern enthält manchmal noch einen anderen kleinen Körper, von ähnlicher Reaction, der wahrscheinlich ein Theilungsproduct bei der Vermehrung ist; dieser ist in fast jedem Carcinom zu sehen, und besonders in solchen, die sehr schnell wachsen.

Die Protoplasmaschicht um den Kern ist gewöhnlich homogen und färbt sich viel weniger tief als der Kern. Bei Alkoholfixirung lässt sich manchmal die Erscheinung des Metachromatismus beobachten, indem sich das Protoplasma mit Ehrlich-Biondi's Gemisch blau färbt. Wenn der Parasit eine gewisse Grösse erreicht hat, ist im Protoplasma öfters eine Strahlenbildung zu beobachten, doch habe ich dieselbe nie in frischem Zustande gesehen und vermuthet, dass sie durch die Fixirung bedingt ist.

Die Kapsel besitzt eine wohlcharakterisirte Structur, die in frischen wie in gehärteten Exemplaren gut sichtbar ist. Dass dieselbe einen Theil des Parasiten bildet, geht daraus hervor, dass sie manchmal gefaltet über ihm gefunden wird, manchmal vom Zellprotoplasma abrückt; auch kann der Parasit gelegentlich frei in einer Alveole mit der ihn umgebenden Kapsel gefunden werden. Sie färbt sich bestimmter als Kern und Protoplasma. Mit Ehrlich-Biondi's Gemisch erscheint sie heller roth als die anderen Zellgebilde, mit Thionin dunkler; bei Hämatoxylin-, Säurefuchsin- und Orangefärbung erscheint sie ausgesprochen hellroth; bei Hämatoxylin- und Bordeauxrothfärbung zeigt sie sich am besten wie eine sehr hellrothe Linie.

Diese Beschreibung passt auf die am häufigsten angetroffenen Formen; doch finden sich auch noch einige andere Formen, besonders in schnellwachsenden Carcinomen; sie lassen sich folgendermaassen zusammenstellen:

1. Die oben beschriebene Form, in welcher der Kern einen kleinen Körper mit ähnlichen Reactionen besitzt.
2. Eine sehr kleine Form, bestehend aus einer Kapsel mit einem kleinen centralen Punkte, der sich ähnlich färbt wie der Kern der grösseren Formen.
3. Eine grössere Form, bestehend aus einer Kapsel, in der zwei grosse Punkte in einem Durchmesser, und zwei kleinere Punkte in einem anderen, zu ersterem rechtwinkligen Durchmesser liegen.
4. Eine grössere Form, bestehend aus einer feinen Kapsel, in der eine Anzahl feiner Punkte von nicht symmetrischer Anordnung liegt.
5. Eine noch grössere Form, bestehend aus einer wohlcharakteri-

sirten Kapsel, in welcher ein centraler Kern mit gewöhnlich sechs kleineren, um ihn herum angeordneten Punkten sich findet.“

Plimmer will an diesen vermeintlichen Parasiten auch Theilungsvorgänge beobachtet haben, die er folgendermaassen beschreibt (a. a. O. p. 443): „Die Theilung in zwei ist bei weitem die gewöhnlichste Art der Vermehrung und findet hauptsächlich durch Knospung statt; oder der Kern wird ovaler von Gestalt und theilt sich dann in zwei Theile; diese werden bald gleichförmig und getrennt, und die Kapsel spaltet sich dann von jeder Seite in Septen zwischen den getheilten Kernen. Dieselben trennen sich dann von einander und werden zwei selbständige Individuen. Diese Theilungsarten lassen sich in jedem Krebs beobachten, und in einigen rasch wachsenden Carcinomen wiederholt sich dieser Vorgang sehr schnell in derselben Zelle, so dass ich bis zu 64 Parasiten in einer einzigen Zelle gesehen habe“ u. s. w.

Ueber das Vorkommen und die Verbreitung der fraglichen Parasiten im Carcinom macht Plimmer folgende Angaben (p. 447): „Ich habe die parasitären Gebilde unter 1278 Carcinomen 1130 Mal gefunden. Von denjenigen, wo ich sie vermisste, waren 36 stark fibrös und atrophisch — thatsächlich örtlich abgeheilt; 27 waren so degenerirt, dass trotz sorgfältiger Prüfung die zerfallenen und abgestorbenen Zellen keine Färbung annahmen. Die Parasiten finden sich nicht in allen Theilen des Krebses; sie werden mit Sicherheit nur an den wachsenden Rändern gefunden. Ich vermisste sie in degenerirten Theilen oder in solchen, wo das Bindegewebe die Krebszellen zu überwuchern oder zu zerstören begann. Dieselbe Beobachtung trifft für die Metastasen zu; diese Gebilde finden sich nur in activen Zellen, nicht aber in solchen mit regressiven oder degenerativen Veränderungen. Sie können frei in einer Alveole beobachtet werden, jedoch umgeben mit ihrer Kapsel, und haben hier dieselben Reactionen wie in den Zellen. Man kann sie auch in Leukocyten sehen, entweder innerhalb der Kernzellen oder frei. . . .

Sie finden sich aber nicht in allen Fällen in annähernd gleicher Anzahl. Im Allgemeinen sind sie in den meisten Carcinomen verhältnissmässig gering an Zahl; nur in sehr schnell wachsenden (sozusagen „acuten“) Krebsen können sie in enormer Menge gefunden werden. Aber diese acuten Fälle sind sehr selten; unter der geringen Anzahl meiner untersuchten Carcinome fanden sich nur neun derartige, und in diesen Fällen fand sich kaum eine Zelle, die nicht einen oder mehrere Parasiten enthielt. . . . Dies waren alles schnell verlaufende Fälle; der klinische Verlauf schien hier somit in Einklang mit der Anzahl der

gefundenen Parasiten zu stehen; und diese ist zweifellos abhängig von der verminderten Widerstandsfähigkeit des Körpers oder der gesteigerten Virulenz der Organismen oder von diesen beiden Bedingungen. Ich habe auch eine grosse Anzahl anderer Processe untersucht, um zu sehen, ob sich ähnliche Gebilde finden liessen: ich habe mit denselben Methoden Gummata, typische histioide Tumoren aller Art, tuberculöse Geschwülste (growths), Drüsen, actinomycotische Geschwülste, Epithel, das künstlich gereizt worden war, und normale Gewebe untersucht und nie intra- oder extracelluläre Gebilde gesehen, die den oben beschriebenen Parasiten glichen oder ihre Reactionen zeigten. . .“

Die Annahme, dass die beschriebenen, vermeintlich parasitären Zelleinschlüsse Degenerationsformen des Zelleibes sein könnten, glaubt Plimmer durch die Beobachtung widerlegt zu haben, „dass sie keine der Reactionen irgend einer bekannten Degeneration besitzen, dass sie keineswegs in den degenerirten, sondern nur in den activ wachsenden Theilen des Carcinomis zu finden sind, dass sie in keinem anderen Gewebe, keiner anderen Art von degenerirtem oder entzündlichem Gewebe auffindbar sind, ausgenommen allein das Sarkom, das nichts anderes als der Krebs des Bindegewebes ist; dass sie sich vermehren können und vermehren im Carcinom, ausserhalb des Körpers aufbewahrt, und dass sie ausserhalb des Körpers wachsen können“ (p. 444). Bezüglich der Benennung und Classificirung dieser Gebilde räth Plimmer zu grösster Vorsicht; sie als Blastomyceten anzusprechen, erscheint ihm nicht genügend begründet. Er nimmt vielmehr an, dass sie vielleicht Entwicklungsstadien eines thierischen oder pflanzlichen Parasiten seien, und vergleicht sie mit gewissen Entwicklungsformen des *Karyophagus salamandrae*, des *Drepanidium ranarum*, der *Glugea bryozoides* u. a. Er glaubt jedoch, dass sie mit grösster Wahrscheinlichkeit nicht Protozoen sind, sondern zu den *Saccharomyceten* in Beziehung stehen (p. 453).

Versuche, menschliches Carcinom durch Implantation auf Thiere zu übertragen, sind Plimmer nicht gelungen. Wohl aber gelang ihm die Reincultur eines Mikroorganismus aus einem Mammacarcinom einer 35jährigen Frau, das ausserordentlich rasch gewachsen war und dessen Zellen äusserst zahlreiche Einschlüsse der oben beschriebenen Art enthielten. Dieser Mikroorganismus bildete auf Bouillonagar, der mit 2% Glycose und 1% Acid. tartaric. versetzt war, bei anaërober Züchtung einzelne kleine, runde Colonieen von weisser Farbe, welche letztere im Verlaufe weniger Wochen in Gelb überging. Gelatine wurde nicht verflüssigt. Mikroskopisch bildeten diese reincultivirten Organis-

men rundliche Körper, oft in Klumpen gelagert, mit einem centralen Theil, der sich tief färbte, dem Kern, und in den meisten Fällen mit einer Kapsel versehen, die gelegentlich doppelte Contouren zeigte. In jungen Culturen fanden sich viele Formen ohne Kapsel.

Von den drei Thierversuchsreihen war die erste negativ (intravenöse Injection bei Ratten, subcutane und intraperitoneale bei Meerschweinchen); in der zweiten (subdurale Injection bei Ratten) starben die Versuchsthiere, und in einzelnen Organen derselben fanden sich die Parasiten. Die dritte Reihe umfasst fünfzehn intraperitoneal geimpfte Meerschweinchen, die 13—20 Tage nach der Impfung zu Grunde gingen. Es fand sich folgender constanter Sectionsbefund (p. 452): „Das Peritoneum ist besetzt mit kleinen transparenten Knoten; Leber, Milz, Netz und Darm sind sämmtlich gescheckt (mottled) durch Neubildungen. Die Lungen sind voll von transparenten Geschwülsten, die besonders an der Oberfläche zum Vorschein kommen. Mikroskopisch sind diese Geschwülste endothelialen Ursprungs; die Zellen enthalten die Organismen, auch finden sich einige normale und degenerirte im Zwischengewebe, desgleichen besteht eine bedeutende Rundzelleninfiltration in der Nachbarschaft. Die Leber zeigt in allen Fällen ein Verhalten, analog dem beim Carcinom des Menschen: es findet sich eine ausgedehnte Zerstörung von Leberzellen und ein ansehnlicher Grad von fettiger und hyaliner Degeneration.“

Ausser diesen Versuchen nahm Plimmer auch Impfungen in die Cornea von Kaninchen vor und beobachtete nach 3—5 Tagen eine lebhafte Wucherung des Hornhautepithels und in den Zellen zahlreiche Parasiten. Ueber die experimentell erzeugten Tumoren äussert er sich am Schlusse seiner Arbeit folgendermaassen (p. 454): „Dass diese experimentell erzeugten Geschwülste, mit Ausnahme der in der Cornea, grösstentheils endothelialen Ursprungs sind, kann bedingt sein durch den Umstand, dass ich es sehr schwierig befunden habe, frisch diese Organismen in Contact mit einer muthmaasslich epithelialen Oberfläche in einem empfänglichen Thier zu bringen. Alle die erwähnten Inoculationsmethoden vermochten die Organismen nur in Contact mit endothelialen Oberflächen zu bringen. Die Corneaversuche, die eine so eigenthümliche Proliferation des Epithels zeigten, sind schlagend genug, um die Hoffnung zu steigern, dass ähnliche Resultate auch mit anderen Epithelien sich ergeben werden, und ich bin augenblicklich im Begriffe, Experimente in dieser Richtung anzustellen.“

Das Ergebniss der vor nunmehr reichlich drei Jahren in Aussicht gestellten Experimente steht bis heute noch aus, und Plimmer wird

uns wohl sicher die verheissene Antwort schuldig bleiben. Seine Arbeit erschien uns aber insofern beachtenswerth, weil er genauere Angaben über seine Technik und seine einzelnen mikroskopischen Befunde macht, auch gute erläuternde Figuren nach mikroskopischen Präparaten bringt, sodass seine Darstellung durchsichtig ist, ein Vorzug, den viele ähnliche Publicationen, so auch die Leopold'sche, nicht besitzen. Da uns ausserdem einige Plimmer'sche Originalpräparate zur Verfügung standen, die Herrn Geheimrath Marchand seinerzeit von Plimmer freundlichst übermittelt worden waren, so konnten wir uns ein sicheres Urtheil über den Grad der Objectivität der Plimmer'schen Beschreibung und Abbildung seiner Befunde bilden, und wir müssen die annähernd naturgetreue Reproduction seiner mikroskopischen Präparate anerkennen.

Es lässt sich nicht bestreiten, dass die Betrachtung eines solchen Plimmer'schen Originalpräparates von jenem bereits erwähnten, durch seinen malignen Verlauf und das gehäufte Vorkommen der fraglichen Parasiten ausgezeichneten Mammacarcinom den unbefangenen Beobachter eigenthümlich berührt. Ist doch die Beobachtung so zahlreicher, mehr oder minder bestimmt charakterisirter Einschlüsse in Carcinomzellen erfahrungsgemäss keineswegs etwas Alltägliches. In den beiden uns zur Verfügung stehenden, mit Heidenhain'schem Eisenhämatoxylin und dem erwähnten Orangesäurefuchsingemisch gefärbten dünnen Paraffinschnitten enthält thatsächlich fast jede Geschwulstzelle ein oder mehrere solcher Gebilde. Sie erscheinen in Form rundlicher oder ovaler, im Zellprotoplasma liegender, gegen das umgebende Protoplasma mehr oder weniger scharf contourirter Elemente von ähnlicher Färbung wie das Protoplasma, deren Centrum ein oder mehrere, dunkler gefärbte, rundliche oder unregelmässig begrenzte Körner enthält. Ihre Grösse schwankt in diesen Präparaten ungefähr zwischen der eines halben rothen Blutkörperchens und der einer Markzelle. Die grössten sind oft nicht mehr gleichmässig rund bzw. oval, sondern vielfach etwas unregelmässig ausgebuchtet, selten polygonal. Sie liegen oft zu zwei, drei, vier und noch mehr Exemplaren von verschiedener Grösse im Protoplasma. Hier und da hat es den Anschein, als ob sie auch frei, extracellulär vorkämen. Bei genauerem Zusehen findet man aber solche extracellulär gelagerten, scheinbar vollständig freien Gebilde stets noch von Resten zerfallenden Protoplasmas umgeben, wenn letztere auch häufig nur äusserst gering sind; meist finden sich in unmittelbarer Nachbarschaft solcher extracellulärer Gebilde noch zerfallene Geschwulstzellen. Wirklich extracellulär liegende, freie oder in Leukocyten eingeschlossene Plim-

mer'sche Körperchen sind in Plimmer's Präparaten nicht zu erkennen. Gar nicht selten fehlt den Plimmer'schen Gebilden, abgesehen von dem äusseren, stärkeren oder schwächeren Contour, jegliche weitere erkennbare Structur; auch die orangerothe Färbung und das centrale Körperchen werden vermisst, sei es, dass letzteres im Schnitt nicht getroffen ist, sei es, dass es überhaupt nicht existirt. Solche Gebilde erscheinen dann als contourirte Hohlräume im Protoplasma, durch welche das Licht anscheinend ungehindert und homogen hindurchtritt.

Ueberhaupt fällt in den Plimmer'schen Präparaten die mangelhafte Färbbarkeit der fraglichen Elemente auf. Sie haben stets die Farbe des umgebenden Protoplasmas angenommen, und je nach dessen intensiverer Färbbarkeit sind auch sie stärker tingirt. Immer erscheinen die peripheren Contouren besonders intensiv gefärbt; doch erwecken sie den Eindruck, als ob das umgebende Protoplasma hier besonders verdichtet sei und dadurch zu jener Contourenzeichnung mit beitrüge. Denn nirgends lässt sich der von Plimmer erwähnte Befund sicher erheben, dass jene Gebilde eine eigene, deutliche Membran besässen, die sich gelegentlich faltete oder von dem umgebenden Protoplasma abrückte. Man könnte sie daher vielleicht als „Bläschen“ bezeichnen.

Die centralen Körperchen wechseln in ihrer Grösse ebenfalls sehr beträchtlich, und ihre Zahl und Grösse scheint in keinem bestimmten Verhältniss zur Grösse der Plimmer'schen Gebilde selbst zu stehen. Auch ihre Färbbarkeit ist nach Intensität und Qualität eine wechselnde; gelegentlich haben sie in ihrem Centrum Hämatoxylinfärbung angenommen, während ihre Peripherie orange gefärbt ist, sie erscheinen dann sogar doppelt gefärbt; meist aber weisen sie die gleiche Färbung auf wie der übrige Theil eines solchen Gebildes, besonders seine peripheren Contouren. Diese meist central gelegenen Körnchen finden sich öfters in grosser Anzahl im Innern eines Bläschens zerstreut, manchmal in mehr oder minder regelmässigen Abständen von einander, gewöhnlich ohne bestimmte Anordnung. Gelegentlich sieht man sie durch äusserst feine, nur bei Abblendung und starker Vergrösserung erkennbare Fäserchen untereinander bez. mit der Peripherie zusammenhängen.

Der Kern der Krebszellen ist durch die Plimmer'schen Bläschen häufig peripheriewärts gedrängt oder halbmondförmig ausgebuchtet bez. comprimirt und dann besonders intensiv gefärbt. Innerhalb des Zellkernes lassen sich die Plimmer'schen Gebilde nicht nachweisen, wohl aber liegen sie häufig über bez. unter dem Kern und verdecken ihn ganz oder theilweise. Manchmal hat es den Anschein, als ob

die Plimmer'schen Körperchen mit dem Zellkern in irgend einem genetischen Zusammenhang stünden, indem nicht selten neben den dunkelgefärbten echten Kernkörperchen äusserst feine, rundliche, eben erkennbare Bläschen mit mattröthlichem Hofe und einem sehr kleinen, sich etwas intensiver färbenden centralen Pünktchen zum Vorschein kommen. Man gewinnt nicht den Eindruck, dass diejenigen Carcinomzellen, die die Plimmer'schen Körperchen enthalten, unmittelbar dem Untergange geweiht sein müssten, denn der Kern solcher Zellen unterscheidet sich im Allgemeinen in seinem histologischen und tinctoriellen Verhalten in nichts von dem der übrigen, Plimmer'sche Körperchen nicht beherbergenden Krebszellen. Auch das Protoplasma erscheint nicht merklich alterirt und meist scharf abgegrenzt. In mitotisch sich theilenden Zellen der Plimmer'schen Präparate konnten wir diese fraglichen Gebilde nicht auffinden.

Soweit unsere Beschreibung der Plimmer'schen Körperchen nach wiederholter sorgfältigster Durchmusterung der Originalpräparate. Dieselbe lässt neben einer nicht unbeträchtlichen Schwankung in den Grössenverhältnissen auch mehrere bemerkenswerthe Structurverschiedenheiten der Plimmer'schen Körperchen erkennen, auf die wir im Laufe unserer Betrachtungen noch zu sprechen kommen werden.

Bei der Nachprüfung der Plimmer'schen Befunde hielten wir uns naturgemäss zunächst genau an die histotechnischen Angaben Plimmer's und wählten zur mikroskopischen Untersuchung neben dem Sectionsmaterial mit Vorliebe ganz frisches chirurgisches Geschwulstmaterial. Dasselbe stellten uns Herr Geheimrath Prof. Trendelenburg und Herr Prof. Friedrich aus ihren Instituten und Privatkliniken in reichlichem Maasse freundlichst zur Verfügung, ebenso lieferte uns Herr Prof. Kölliker mehrere werthvolle Untersuchungsobjecte. Ohne dieses frische Material, für das wir an dieser Stelle unseren ergebensten Dank aussprechen, wären die geplanten Untersuchungen weit weniger einwandfrei und zuverlässig gewesen. Ein guter Theil der frischen Objecte wurde noch lebenswarm vom Operationstische weg in die verschiedenen Fixirungsflüssigkeiten gelegt, sodass zwischen Exstirpation der Geschwulst und Fixirung derselben kaum eine Minute verfloss. Später überzeugten wir uns, dass eine momentane Fixirung des Geschwulstgewebes keine unbedingte Voraussetzung zur besseren Darstellung der Plimmer'schen Körperchen sei, dass selbst 24 Stunden nach der Exstirpation die Gewebstücke, sofern sie nur kühl und vor Eintrocknen geschützt aufbewahrt worden waren, noch recht brauchbare Präparate lieferten. Wir erwähnen diese Technicismen hier deshalb, weil immer wieder von verschiedenen

Seiten, so in neuester Zeit ganz besonders von Feinberg, mit grossem Nachdruck darauf hingewiesen wird, dass zur Darstellung der vermeintlichen Krebsparasiten unbedingt nur lebenswarmes Geschwulstgewebe brauchbar sei. Wenn diese Angaben auch sehr übertrieben sind, so ist doch andererseits nicht zu leugnen, dass häufig ein unverkennbarer Unterschied zwischen frischem chirurgischen und dem Material vom Sectionstisch hinsichtlich der Beobachtung der Plimmer'schen Körperchen besteht, insofern diese letzteren thatsächlich sehr labile Gebilde sind, eine Eigenschaft, die, wie wir noch sehen werden, in ihrer Natur begründet liegt. Immerhin haben wir doch auch vom Sectionstisch eine ganze Reihe recht brauchbarer Carcinome erhalten.

Es erübrigt hier mit einigen Worten der histologischen Technik zur Darstellung der Plimmer'schen Körperchen zu gedenken, um so mehr, als vielfach die Meinung verbreitet zu sein scheint, dass jene Gebilde zu ihrem Nachweise ganz besondere, spezifische Methoden erheischen. Wir hielten uns ursprünglich, wie erwähnt, streng an die Plimmer'schen Vorschriften und erzielten mit seinen Methoden recht brauchbare und dauerhafte Präparate. Da aber diese Technik etwas zeitraubend war, so versuchten wir, möglichst ohne Nachtheil für die geplanten Untersuchungen, uns allmählich davon unabhängig zu machen und mit einfacheren Methoden auszukommen. Ohne ausführlicher auf den Gang und die Details unserer histotechnischen Untersuchungen einzugehen, sei erwähnt, dass auch wir als bestes Fixierungsmittel die Hermann'sche Flüssigkeit (Platinchlorid-Osmium-Essigsäuregemisch) empfehlen müssen. Sie bringt das Protoplasma, auf dessen bestmögliche Fixierung und Conservirung, wie sich zeigen wird, alles ankommt, und ebenso auch die Plimmer'schen Körperchen am schönsten zur Darstellung. Auch die Flemming'sche Lösung lieferte gute Resultate. Die Hermann'sche Lösung hat aber unseres Erachtens vor der Flemming'schen noch den grossen Vorzug, dass in ersterer gehärtete Präparate Anilinfärbungen wesentlich leichter zugänglich sind als in letzterer fixirte. Dies gilt namentlich von der Verwendung des Methylenblaus. Härtung in Sublimat oder Zenker'scher Lösung lieferten weniger günstige Bilder. Als sehr unbrauchbar dagegen erwiesen sich Alkohol und van Gehuchten-Gemisch. Müller'sche Lösung allein oder mit Zusatz von Formalin ergab keine klaren Bilder, besser noch fixirte 10 proc. wässriges Formalin.

Zur Fixierung in Hermann'scher Lösung wurden stets möglichst dünne, mit dem Rasirmesser geschnittene Gewebstücke eingelegt. Es kann für den in der Fixierung mit Osmiumlösungen weniger

Geübten nicht genug betont werden, die zu fixirenden Objecte so dünn wie möglich, keinesfalls über 2 mm dick, zu wählen und, falls dieselben doch zu dick geraten sein sollten, sie eine halbe oder ganze Stunde nach dem Einlegen in Hermann'scher Lösung noch einmal in dünnere Scheiben zu schneiden, was nach oberflächlicher Anhärtung meist leicht gelingt. Es empfiehlt sich viel mehr, an Stelle etwas zu dicker Stücke mehrere sehr feine Scheiben in entsprechend reichlicher Hermann'scher Lösung einzulegen. Dass das Hermann'sche Gemisch ein sehr theures Fixirungsmittel ist, sei nur nebenbei bemerkt. Will man sparsamer damit umgehen, so mache man sich vor allen Dingen das eine klar, dass diese Lösung um so schneller verbraucht wird, je mehr Gewebsstücke im einzelnen Fall eingelegt werden und je fetthaltiger dieselben sind. Man thut daher gut, namentlich bei Carcinomen der Mama, das überschüssige Fettgewebe möglichst zu entfernen, ehe man die Stücke fixirt. Beachtet man diese Vorschrift, so kann man sich ein Wechseln der sonst oft schon nach 4—6 Stunden verbrauchten (kaum noch nach Osmium riechenden) Hermann'schen Lösung meist ersparen.

Die so 24 bis 48 Stunden fixirten Präparate müssen gründlich (24 Stunden) gewässert werden, bevor sie in Alkohol von steigender Concentration gelangen. Sie sind gegen nachträgliche Schrumpfung, sei es in Alkohol, sei es im Paraffin, weit widerstandsfähiger als die in Sublimat, Formol u. dgl. fixirten Objecte. Die Schrumpfung kann allerdings jene empfindlichen Plimmer'schen Körperchen bis zur Unkenntlichkeit verändern bzw. ganz zerstören; letzteres geschieht namentlich leicht bei Fixirung in Alkohol. Die Schrumpfung der Präparate bei Paraffineinbettung kann wesentlich vermindert werden dadurch, dass man die Stücke möglichst lange in frischem absolutem Alkohol härtet, den man am besten ein- bis zweimal wechselt, statt des Xylols sich des Chloroforms oder Benzins bedient und ein längeres Verweilen der Stücke im Paraffinofen vermeidet. Letzteres umgeht man in der Weise, dass die Präparate, sobald sie genügende Zeit (ca. 1—2 Stunden) in Chloroform oder Benzin gelegen haben, zunächst in ein kalt gesättigtes Chloroform- bzw. Benzinparaffingemisch einige Zeit (circa $\frac{1}{2}$ Stunde) eingelegt, dann in ein auf dem Paraffinofen bei geringerer Temperatur stehendes Paraffin-Benzin- bzw. -Chloroformgemisch und nach etwa 20—30 Minuten in reines, bei etwa 52° C. schmelzendes Paraffin gebracht werden. Hierin verbleiben sie nur 10—15 Minuten und werden dann entweder direct in bei 58° C. schmelzendes Paraffin zur sofortigen Einbettung übertragen oder, wie wir dies seit Jahren mit Vortheil zu thun pflegen, mittels der Luftpumpe (Wasserstrahl-

gebläse) unter mässigem negativen Druck (300—350 mm) eingebettet. Die Schnittdicke schwankte zwischen 2—4 Mikren, selten und nur zu Vergleichszwecken wurden 5—10 Mikren dicke Schnitte benutzt. Schnitte von 5 Mikren an aufwärts schienen uns bereits für diese Untersuchungen nicht mehr geeignet und erschwerten gelegentlich die Beobachtung und eine distincte Färbung nicht unwesentlich. Aus diesem Grunde haben wir auch auf die Verwendung der Celloidin-einbettung leider fast gänzlich verzichten müssen, bei der ja die Präparate weit weniger als in Paraffin schrumpfen, die aber nie so dünne Schnitte ermöglichte. Dazu kommt noch, dass Anilinfärbungen, die für die Darstellung jener Gebilde, wenn nicht unentbehrlich, so doch sehr vortheilhaft sind, durch das Celloidinhäutchen ungünstig und manchmal störend beeinflusst werden, da letzteres sich z. B. bei den von Plimmer angegebenen und den von uns benutzten Färbungsmethoden regelmässig mehr oder minder deutlich mitfärbte und nur unvollständig entfärben liess. Es verbot sich daher auch, die Paraffinschnitte mit einem Photoxylinhäutchen zu umgeben.

Die Paraffinschnitte wurden ohne Verwendung von Klebmitteln (Eiweissglycerin etc.) auf den Objectträgern fixirt, nachdem sie sich vorher in warmem Wasser genügend ausgebreitet und geglättet hatten. Die Objectträger müssen bei dieser Technik, und ganz besonders für Osmiumschnitte, absolut fettfrei sein. Dieselben wurden in der Weise fettfrei gemacht, dass saubere, staubfreie Objectträger auf einer mit dünnerer Glasscheibe bedeckten Kupferplatte 10—15 Minuten lang mittels kräftigen Bunsenbrenners auf mehrere hundert Grad erhitzt wurden. So entfettete Objectträger liessen die dünnen Paraffinschnitte sehr festhaften und ermöglichten schon nach 15 Minuten langem Trocknen im Paraffinofen deren Weiterbehandlung.

Zur Färbung des Zellkerns erwies sich uns nach längeren Versuchen eine leicht alkoholische Methylenblaulösung, zur Färbung des Protoplasmas und der Plimmer'schen Körperchen eine dünne wässrige Magentarothlösung (1:5000) am vortheilhaftesten. Der Gang der Färbung dünner Schnitte von in Hermann'scher Lösung fixirten und in Paraffin eingebetteten Stücken gestaltete sich etwa folgendermaassen:

Entfernen des Paraffins mittels Xylols.

Abspülen mit 95%igem Alkohol.

Abspülen mit 50%igem Alkohol.

Färben mit Methylenblau (3 ccm conc. alkohol. Methylenblaulösung auf 100 Theile 10%igen Alkohols) 2—5 Minuten.

Abspülen mit Wasser.

Färben mit wässriger Magentarothlösung (1:5000), 2—5 Minuten.

Abspülen mit Wasser.

Abspülen mit 95⁰/igem Alkohol (reichlich).

Differenzieren mit Nelkenöl, wobei das überschüssige Methylenblau aus dem Schnitt entfernt, der Schnitt aufgeheilt und (in Folge des nunmehr deutlicher hervortretenden, weil nicht mehr von Methylenblau verdeckten Magentaroths) röthlich erscheint.

Abspülen des Nelkenöls durch absoluten Alkohol.

Xylol oder (besser) Terpentin.

Terpentin-Canadabalsam.

Will man das durch Osmium geschwärzte Fett aus den Präparaten extrahiren, so kann das erstens dadurch geschehen, dass man die Paraffinschnitte $\frac{1}{2}$ —1 Stunde in frisches Terpentinöl legt oder (was aber eingreifender) nach dem Vorgang Plimmer's mit Wasserstoffsuperoxyd 5—10 Minuten behandelt, oder nach der Färbung und vor dem Einschliessen in Balsam längere Zeit in Terpentinöl liegen lässt. Da die stark reducirende Wirkung mancher Balsamarten (gerade der neutrale rectificirte Canadabalsam aus dem Grübler'schen Laboratorium zeigte diese Eigenschaft in ausgesprochener Weise) eine baldige Verblassung der Präparate hervorrief (in Folge Reduction des Sauerstoffs aus den Anilinfarben und dadurch entstehenden farblosen Verbindungen, sog. Leukobasen etc.), so waren wir genöthigt, statt des Xylolbalsams ein anderes Einschlussmittel zu wählen. Die Beobachtung, dass nach Entfernung des Balsams in verblassten Präparaten mittels Xylols die ursprüngliche Färbung allmählich, bei Terpentin sogar sehr bald wiederkehrte, veranlasste uns, das reichlich Sauerstoff absorbirende und ihn leicht wieder abgebende gereinigte Terpentinöl (namentlich älteres) als Lösungsmittel für den Canadabalsam zu verwenden. Die damit eingeschlossenen Präparate haben sich monatelang fast unverändert erhalten und sind auch heute nur wenig abgeblasst.

In dem guten Glauben nun, dass die fraglichen Zelleinschlüsse, wie dies Plimmer selbst angiebt, in allen Carcinomen zu finden sein müssten, untersuchten wir schlechthin alle uns zur Verfügung stehenden Carcinome und waren zunächst enttäuscht über die so häufig vollständig negativen Befunde, obwohl wir uns ursprünglich streng an die Plimmer'sche Untersuchungstechnik gehalten hatten. Plimmer giebt zwar an, in fast allen gut erhaltenen Carcinomen jene Gebilde gefunden zu haben, doch war auch ihm schon die ungleichmässige Verbreitung derselben aufgefallen; denn er erwähnt ausdrücklich, dass er sie bei seinem grossen Material von 1278 Carcinomen nur 9 mal

reichlicher angetroffen habe. Er glaubt daher auch, dass die Zahl der Gebilde in einem gewissen Verhältniss zur Schwere der Carcinom-erkrankung stehe. Sein Untersuchungsmaterial setzt sich, wie aus seiner hier nach dem Original wiedergegebenen Tabelle hervorgeht, folgendermaassen zusammen (p. 446):

Zusammenstellung von 1278 Fällen von Carcinom, in numerischer Anordnung, entsprechend dem Sitz.

Sitz.	Primäre.	Secundäre und Recidivirende.
Brust	410	103
Haut einschliesslich Zunge und Penis	308	38
Uterus und Vagina . . .	165	1
Magen und Darm . . .	46	5
Leber	—	24
Pankreas	4	—
Lunge	—	5
Blase	3	—
Lymphdrüsen	—	166
	936	342

Ein Blick auf diese Tabelle lehrt, dass Plimmer am reichlichsten Mammacarcinome untersucht hat, die über ein Drittel (513) seiner sämtlichen untersuchten Carcinome ausmachen. Leider giebt er nicht an, in welchen Carcinomarten er jene Gebilde am regelmässigsten gefunden hat. Seine Abbildungen beziehen sich sämtlich auf das Mammacarcinom.

Wir lassen hier zum Vergleich eine tabellarische Uebersicht der von uns untersuchten Carcinome (und Sarkome) folgen, in der zugleich das Vorkommen der Plimmer'schen Körperchen in den einzelnen Carcinomarten verzeichnet ist.

Zusammenstellung des eigenen Untersuchungsmaterials:

I. Carcinome.

Sitz des Carcinoms	Zahl der unter- suchten Carcinome.	Vorkommen der Plimmer'schen Körperchen.
Haut (der Stirn, Wange, Ohr- muschel, des Oberschen- kels, Penis, Scrotums).	12	Fehlen.
Unterlippe	5	„
Zunge	3	„
Pharynx	1	„
Oesophagus	4	„

Sitz des Carcinoms	Zahl der unter- suchten Carcinome.	Vorkommen der Plimmer'schen Körperchen.
Anus.	1	Fehlen.
Magen.	5	In zwei Fällen reichlicher, in den übrigen vereinzelt.
Colon asc.	1	Vereinzelt.
Rectum.	6	In drei Fällen vereinzelt, in einem reichlicher, in den übrigen fehlend.
Leber (primär).	3	Vereinzelt, wenig charakteri- stisch.
Gallenblase.	4	In einem Falle zahlreicher, in den übrigen vereinzelt.
Pankreas.	1	Vereinzelt.
Larynx.	1	Fehlen.
Bronchus.	3	Vereinzelt, wenig charakteri- stisch.
Schilddrüse.	1	Fehlen.
Mamma.	25	In sieben Fällen zahlreich, in den übrigen vereinzelt, stets charakteristisch.
Vulva.	2	Fehlen.
Vagina.	1	„
Portio.	3	„
Corpus uteri.	1	Vereinzelt, wenig charakt.
Ovarium.	2	Zahlreich.
Harnblase.	2	In einem Falle vereinzelt, wenig charakteristisch.
	87	

*II. Mehrere nicht carcinomatöse, maligne Neoplasmen
(meist Sarkome).*

Nierentumor, von versprengten Nebennierenresten ausgehend.	2	Vereinzelt, wenig charakt.
Rundzellensarkom (congenital) des Gesichts eines 1/2-jährigen Kindes.	1	Fehlen.
Fibrosarkom der Leber.	1	„
Periostales Sarkom der Rippe.	1	„
Periostales Sarkom des Ober- schenkels.	2	„
Rundzellensarkom der Parotis.	1	„
Myosarkom des Uterus.	1	„
Rundzellensarkom eines Testis retentus.	1	„
	10	

Aus der vorstehenden Tabelle ergibt sich, dass wir in dem Auf-
finden jener fraglichen Gebilde weniger glücklich waren als Plimmer,
ja dass wir in einer ganzen grossen Gruppe von Carcinomen die
Plimmer'schen Körperchen fast vollständig vermissten. Gerade in
den uns meist ganz frisch zur Verfügung stehenden Carcinomen der
Haut und der mit Plattenepithel überkleideten Schleimhäute (Lippe,
Zunge, Pharynx, Oesophagus, Vagina, Portio, Anus etc.) wurden jene
Gebilde regelmässig vermisst. Da wir Anfangs unser Augenmerk
besonders auf diese häufig noch ganz umschriebenen Carcinome ge-
richtet hatten, ohne ähnliche Befunde wie Plimmer zu erhalten, so
erschien es uns allmählich zweifelhaft, ob wirklich die Plimmer'schen
Körperchen in allen Carcinomen sich fänden und nicht vielmehr auf
besondere Carcinomarten beschränkt seien.

Regelmässig hatten wir, wenn auch mit bedeutenden numerischen
Schwankungen, die Plimmer'schen Körperchen in allen Mamma-
carcinomen nachweisen können, in charakteristischer Form auch im
Magen-, Rectum-, Gallenblasen- und Ovarialcarcinom in wechselnder
Menge angetroffen. Im Verlaufe unserer Untersuchungen
stellte sich heraus, dass jedenfalls das Mamma-
carcinom für den Nachweis der Plimmer'schen
Körperchen das geeignetste Object bildet. Diese
Thatsache war doch frappirend, denn sie stand augenscheinlich in
einem gewissen Widerspruch mit den Angaben Plimmer's, der zwar
auch jene Gebilde am reichlichsten in Mammacarcinomen gesehen
hatte, sie aber auch in allen übrigen Carcinomarten gefunden haben
wollte. Die Differenz zwischen Plimmer's Befunden und unseren
Beobachtungen hinsichtlich der Verbreitung jener Gebilde in den
einzelnen Carcinomarten konnten wir nur dadurch erklären, dass wir
in der Beurtheilung der typischen in Frage kommenden Zelleinschlüsse
mit grösserer Strenge vorgegangen waren als Plimmer und alle
jene in Plattenepithelcarcinomen vorkommenden vacuolären Einschlüsse
von jenen charakteristischen Plimmer'schen Gebilden getrennt hatten.

Diese Auffassung sollte bald ihre Bestätigung finden durch die
mittlerweile erschienenen Publicationen Gaylord's (22) „On the
protozoon of the cancer“, in welcher dieser Autor über eine eingehende
Nachprüfung der Plimmer'schen Angaben berichtet. Er hatte sich
zu diesem Zwecke folgende Fragen vorgelegt (p. 522): „Lassen sich
die Plimmer'schen Körperchen in allen Fällen von Carcinom
nachweisen? Ist ihre Morphologie eine constante, und besitzen sie
Charakteristica, durch die sie sicher erkannt werden können? Dürfen
sie als Veränderungen des Protoplasmas, bedingt durch Degeneration

oder andere Ursachen, gedeutet werden? Giebt es morphologische und biologische Gründe zu der Annahme, dass sie veränderte Blastomyceten sind? Haben sie Beziehungen zu den von anderen Autoren beschriebenen Parasiten, d. h. zu Russell's Körperchen und zu den verschiedenen, als Protozoen gedeuteten Zelleinschlüssen?"

Gaylord untersuchte eine grosse Zahl von Carcinomen, daneben auch Sarkome, gutartige Tumoren und entzündliche Gewebsneubildungen nach der von Plimmer angegebenen Technik. Seine sämtlichen untersuchten Objecte stellt er in zwei Tabellen zusammen. Schon die Ueberschrift über den beiden Tabellen lässt erkennen, dass Gaylord seine Befunde in solche mit typischen Plimmer'schen Körperchen und solche mit atypischen Formen eintheilt (p. 525).

In der ersten Tabelle sind alle diejenigen Carcinome und anderen malignen Neoplasmen aufgeführt, in welchen typische Plimmer'sche Körperchen gefunden wurden. Es sind das folgende Geschwülste: Carcinome der Brustdrüse, der Ovarien, des Uteruskörpers, des Magens, des Pylorus, des Rectums, des Colons, Coecums, der Gallenblase, der Leber, der Niere, und ein sog. Hypernephrom.

Die zweite Tabelle umfasst alle diejenigen Geschwulstbildungen, in denen die typischen Plimmer'schen Körperchen fehlten, dagegen die Russell'schen Fuchsinkörperchen und sogenannte modificirte Plimmer'sche Körperchen (modified Plimmer's bodies) sich fanden. Hier führt Gaylord folgende Geschwülste auf: Carcinome (squamous epithelioma) der Haut, der Lippe, des Halses, der Zunge, des Penis, der Cervix, der Vagina, der Orbita; ferner multiple Hautsarkome, Melanosarkome, Spindel-, Rundzellen- und Osteosarkome, maligne Lymphome, Fibrome, Lipome, Colloidstruma; ausserdem einige entzündliche Processe wie Tuberculose der Brustdrüse, chronische Mastitis, syphilitische Lymphknoten.

Aus diesen beiden Tabellen ist ersichtlich, dass Gaylord in der ersteren, welche die Befunde typischer Plimmer'scher Körperchen enthält, in der Hauptsache Drüsencarcinome aufgeführt hat, während die zweite Tabelle Carcinome der Haut und mit Plattenepithel überkleideter Schleimhäute, Sarkome, gutartige Geschwülste und Entzündungsprocesse umfasst. Alle die in der zweiten Tabelle aufgeführten Processe enthielten nur sog. „atypische Plimmer'sche Körperchen („modified bodies“), „welche die gleichen Färbungsreactionen wie die Plimmer'schen Körperchen besaßen, aber viel grösser waren und die centralen Körner nicht enthielten“ (p. 528). Die 15 untersuchten Sarkome (11 vom Menschen, 4 vom Thier) zeigten „alle die kleineren

Formen der Organismen innerhalb der Zellkerne“. Plimmer's Körperchen waren in den Sarkomen „selten und nicht so ausgeprägt wie im Carcinom“. Das heisst mit anderen Worten: es ist Gaylord nicht gelungen, in sämtlichen Carcinomen oder auch in Sarkomen die typischen Plimmer'schen Körperchen nachzuweisen; es misslang ihm dieser Nachweis bei sämtlichen Carcinomen der Haut und der mit Plattenepithel bedeckten Schleimhäute und ebenso bei sämtlichen untersuchten Sarkomen, während er andererseits über ein Mammaadenom berichtet, „das histologisch kein malignes Aussehen bot, in welchem sich jedoch reichlich typische Plimmer'sche Körperchen fanden“ (a. a. O. p. 527).

Die sogenannten „atypischen“ Plimmer'schen Körperchen haben nach Gaylord eine grosse Aehnlichkeit mit den Russell'schen Fuchsinkörperchen, und um nun die augenfällige Differenz zwischen seinen histologischen Befunden und denen Plimmer's zu überbrücken, nimmt Gaylord zu dem Ausweg seine Zuflucht, dass er die sogenannten atypischen Plimmer'schen Körperchen als eine Abart der typischen Plimmer-bodies betrachtet und sie mit den Russell'schen Fuchsinkörperchen identificirt. Mit dieser Interpretation ist Gaylord wieder auf den Boden einer alten, früher vielfach discutirten, heute aber von ernsthaften Forschern längst aufgegebenen Hypothese zurückgekehrt, wonach die Russell'schen Fuchsinkörperchen spezifische Elemente maligner Neubildungen bzw. echte Parasiten sein sollten. Die Erfahrung hat längst gelehrt, dass die Russell'schen Fuchsinkörperchen bei allen möglichen pathologischen Processen, besonders auch solchen entzündlicher Natur (Lupus und anderen chronischen Entzündungen der Haut und Schleimhäute, Lungentuberculose u. a.) vorkommen, sich allerdings gelegentlich reichlich in Hautcarcinomen finden, keineswegs aber charakteristisch für maligne Neubildungen sind.

Die Gaylord'schen Beobachtungen über die Verbreitung der Plimmer'schen Körperchen in den einzelnen Carcinomarten waren uns eine willkommene Bestätigung der eigenen Befunde, und wir hätten uns manches vergebliche Suchen nach den Plimmer'schen Körperchen in Plattenepithelcarcinomen und Sarkomen ersparen können, wenn die Gaylord'sche Publication vor Beginn unserer Untersuchungen erschienen wäre. Wir brauchten es nunmehr nicht als einen Zufall anzusehen, dass wir die Plimmer'schen Körperchen nicht in allen Carcinomen gefunden hatten, war doch Gaylord zu denselben Resultaten unabhängig von uns gelangt. Somit unterlag es keinem Zweifel mehr, dass die typischen Plimmer'schen

Körperchen nur in gewissen Carcinomen und zwar ausschliesslich in Drüsencarcinomen vorkommen.

Zu ganz analogen Ergebnissen war übrigens auch Nichols gelangt. Er fand „in 16 Brustcarcinomen die Körperchen 13 Mal, in 5 Fällen von Brustsarkomen nicht ein einziges Mal. In 13 Fällen von Hautcarcinom wurden typische Körperchen nicht beobachtet. In zwei Fällen von Krebs des Rachens waren sie nicht vorhanden.“ Nichols resümiert seine Befunde dahin: „Typische Krebskörperchen wurden im Allgemeinen nur in bestimmten Carcinomarten gefunden. Sie wurden niemals in den Epidermiscarcinomen gefunden.“ Schon diese von mehreren Autoren übereinstimmend gemachten Angaben über das vollständige Fehlen der Plimmer'schen Körperchen in Plattenepithelcarcinomen musste berechtigte Zweifel an der specifisch parasitären Natur derselben erwecken.

Nach Analogie des bei den acuten Infectiouskrankheiten vielfach beobachteten Parallelismus zwischen Schwere der Infection und Menge der Infectionserreger lag es nahe, bei Beurtheilung der Carcinom-erkrankung von ähnlichen Gesichtspunkten anzunehmen, dass die vermeintlich parasitären Zelleinschlüsse um so reichlicher zu finden sein müssten, je maligner das Carcinom sei. Plimmer wie Gaylord glaubten einen solchen Zusammenhang beobachtet zu haben, und Plimmer hebt ausdrücklich hervor, dass er jene Körperchen am reichlichsten in dem bereits erwähnten, durch seinen äusserst malignen Verlauf ausgezeichneten Mammacarcinom einer 35jährigen Frau gefunden habe. Auf Grund solcher Angaben haben wir uns bemüht, ähnliche gesetzmässige Beziehungen zu ermitteln, aber vergebens. Schon das regelmässige Fehlen jener typischen Einschlüsse in Plattenepithelcarcinomen, die zum Theil recht maligne Eigenschaften besaßen, sprach nicht für diese Annahme. Immerhin könnte man ja, wie dies auch gelegentlich geschieht, die Drüsencarcinome, beispielsweise die Mammacarcinome, für durchschnittlich wesentlich maligner halten als die Epidermiscarcinome und damit die Differenz im Vorkommen jener Gebilde erklären wollen. Wir richteten daher unser Augenmerk besonders auf einen etwaigen Parallelismus zwischen klinischem Verlauf der Mammacarcinome und Vorkommen der Plimmer'schen Körperchen in denselben. Auch wir hatten Gelegenheit, ein Mammacarcinom von ungewöhnlich rapider Verlaufsart zu beobachten. Es handelte sich um eine junge, blühend aussehende Frau, die trotz frühzeitiger radicaler Operation bereits nach einem Vierteljahr ein sehr ausgedehntes Recidiv mit bedeutender Infiltration der Brustwand bis auf die Pleura und Infiltration der Achselhöhle bekam, nach dessen

möglichst ausgiebiger, keineswegs aber vollständiger Beseitigung sie in wenigen Tagen einer Pneumonie erlag. Es fand sich ein sehr zellreiches, vielfach noch deutliche Drüsenschlauchbildung zeigendes Carcinom, aber jene charakteristischen Zelleinschlüsse liessen sich nur ganz vereinzelt nachweisen. Umgekehrt beobachteten wir ganz zufällig bei der Section einer an Emphysem und Arteriosklerose zu Grunde gegangenen 77 jährigen Frau, bei der die beiden Mammae sorgfältig abgetastet worden waren, wie wir dies eine Zeit lang bei Sectionen weiblicher Leichen regelmässig thaten, eine etwa haselnussgrosse Verhärtung in der rechten Mamma, die sich mikroskopisch als ein Scirrhuskrebs erwies, und fanden darin eine nicht unbeträchtliche Anzahl jener Gebilde. Noch reichlicher fanden sich dieselben in dem Mammacarcinom einer 52 jährigen Frau, der Mutter eines Collegen, nach dessen Angaben die Geschwulstbildung schon seit ca. 2 Jahren fast unverändert bestanden haben sollte, weshalb sie ursprünglich als gutartig aufgefasst worden war. Dieses Mammacarcinom enthielt die Plimmer'schen Körperchen ganz besonders zahlreich und typisch (siehe Fig. 1), wenn auch nicht annähernd in der Menge wie in dem erwähnten Plimmer'schen Falle.

Weitere Untersuchungen an Mammacarcinomen, zum kleinsten Theil der Leiche, in der Hauptsache frischem, chirurgischem Material entnommen, ergaben immer wieder das gleiche Resultat: ein bestimmtes Verhältniss zwischen dem Auftreten jener fraglichen Gebilde und dem klinischen Verlaufe des carcinomatösen Processes liess sich nicht nachweisen. Auch bei anderen, zum Theil wenigstens sehr malignen Drüsencarcinomen, wie mehreren Magen- und Rectumcarcinomen, konnte ein solcher Zusammenhang nicht festgestellt werden. Es musste danach das Auftreten der Plimmer'schen Körperchen in den Drüsencarcinomen eine bestimmte Ursache haben, die weniger in dem malignen Charakter der Geschwulstbildung als vielmehr in dem Charakter der malign entarteten Zellen selber zu suchen war. Somit standen wir vor der Frage: Sind jene hauptsächlich im Mammacarcinom und einigen anderen Drüsencarcinomen vorkommenden typischen Zelleinschlüsse überhaupt als selbständige, parasitäre Organismen zu deuten oder vielleicht nur gewisse Erscheinungen im Leben jener Zellen?

Die Entscheidung dieser Frage musste sich aus der einfachen Erwägung ergeben, dass, falls die fraglichen Gebilde parasitärer Natur seien, ihr Vorkommen auf das Carcinom (bezw. Sarkom) beschränkt sein müsse, sie jedenfalls nicht in gutartigen Geschwülsten, normalen Geweben oder entzündlichen Processen gefunden werden dürften. So einfach diese Ueberlegung an sich schien, so schwierig

war doch ihre sachliche Begründung. Es stellte sich nämlich sehr bald heraus, dass jene typischen Gebilde in den letzterwähnten Geweben meist gar nicht oder nur höchst vereinzelt bzw. in wenig charakteristischen Formen vorkommen. Diese Thatsache mag wohl auch Plimmer und andere Forscher in dem Glauben an die specifisch parasitäre Natur jener Elemente bestärkt haben. Zahlreiche Controlluntersuchungen waren ergebnisslos, so die Untersuchung entzündeter Darmschleimhaut, verschiedener Drüsen u. dgl. Jedoch fanden sich in einem Falle von gummöser Pneumonie eines todtgeborenen syphilitischen Kindes in den gewucherten Bronchialzellen den Plimmer'schen Körperchen ganz ähnliche Einschlüsse (vgl. Fig. 7). Im Parenchym anscheinend normaler Mammae verschiedener Lebensalter, auch in der Mamma lactans, haben wir lange vergeblich nach ihnen gesucht, bis wir sie schliesslich doch einmal in einem mit etwas gequollenen Zellen (wie solche in der senilen Mamma nicht gerade selten vorkommen) ausgestatteten Drüsenschlauch der Mamma einer älteren Frau fanden. Sie liessen sich nicht nachweisen in den zwei neuerdings von Dietel¹⁾ und Kirchheim²⁾ beschriebenen Fällen von echter Mammahypertrophie, während sie in drei gutartigen Mammaadenomen gefunden wurden (wo sie auch Gaylord, wie bereits erwähnt, in einem Falle beobachtet hatte [a. a. O. p. 527]). Das eine, operativ entfernte Mammaadenom stammte von einer 22jährigen Frau und hatte etwa Kirschgrösse. Die Drüsenschläuche zeigten zum Theil sehr hohes, cylindrisches, einschichtiges Epithel, und in einem solchen Schlauche fanden sich ziemlich typisch jene Plimmer'schen Körperchen vor (vgl. Fig. 9). Das zweite Adenom war einer 50jährigen Frau wegen Verdachts auf Carcinom exstirpirt worden, erwies sich aber histologisch als durchaus gutartig. Auch hier fanden sich ganz vereinzelt in einem Drüsenschlauche Plimmer'sche Körperchen. Ein drittes, kaum haselnussgrosses Mammaadenom wurde zufällig bei einer an Lungentuberculose gestorbenen 26jährigen Frau durch Palpation der Mammae gefunden und liess ebenfalls ganz vereinzelte Plimmer'sche Körperchen erkennen.

Gerade dieses nur sporadische Vorkommen der Plimmer'schen Körperchen in klinisch wie mikroskopisch gutartigen Mammageschwülsten und vereinzelter Zellen des sonst anscheinend normalen Mammaparenchyms konnte aber von gegnerischer Seite als Argument für den Einwand benutzt werden, dass das Auftauchen jener Gebilde

1) Dietel, Ein Fall von doppelseitiger echter Mammahypertrophie. Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. XXXIII. 3. S. 535. 1902.

2) Kirchheim. Inaug.-Dissertation. Leipzig, 1902.

in den eben genannten Geweben auf die ersten Anfänge einer carcinomatösen Wucherung hindeute. Ganz besonders günstig dieser Annahme musste die folgende Beobachtung erscheinen. Bei einem ganz umschriebenen, gegen die Umgebung scharf abgegrenzten, seinem mikroskopischen Aussehen nach typischen Mammacarcinom fanden sich Plimmer'sche Körperchen nur ganz vereinzelt in dem carcinomatösen Geschwulstgewebe, dagegen auffallend zahlreich in einigen wenigen, nahe bei einander liegenden, etwas gewucherten Drüsenschläuchen mitten in dem weder makroskopisch noch mikroskopisch deutlich carcinomatös veränderten Mammaparenchym (siehe Fig. 2). Die mikroskopische Untersuchung der in Rede stehenden Drüsenschläuche berechnete keineswegs zu der Vermuthung, dass die solche Plimmer'sche Körperchen enthaltenden Drüsenzellen bereits carcinomatös entartet seien. Sie besaßen noch ihre *Tunica propria*, jegliche Infiltration der Umgebung fehlte, und die benachbarten Drüsenacini zeigten kaum merkliche Abweichungen vom normalen Typus. Gleichwohl kann bei dem Gedanken einer multicentrischen Entstehung des Mammacarcinoms hier der Einwand erhoben werden, dass jene nur wenig gewucherten Drüsenschläuche doch bereits im Begriffe carcinomatöser Entartung sich befänden und daher gerade in diesen jungen Carcinomzellen jene Einschlüsse reichlicher zu finden seien. Mag dieser Einwand für den eben mitgetheilten Mammacarcinombefund einmal zugegeben werden, so trifft er für die folgende, von Nichols (41) berichtete Beobachtung keineswegs zu: „In einem Epidermiscarcinom des Uterus waren die Körperchen in den Zellen des Carcinoms nicht vorhanden, dagegen wurden typische Körperchen in den Epithelzellen der Schleimhaut beobachtet, welche keine Umwandlung in den carcinomatösen Process zeigte.“

Es würde wohl gewagt sein, hier eine „Infection“ der Drüsenzellen anzunehmen. Immerhin fehlen uns zur Abwehr derartiger Einwände bis heute zuverlässige Waffen, solange wir eben nicht im Stande sind, den ersten Beginn eines Carcinoms mit absoluter Sicherheit histologisch zu bestimmen, ein noch heute dem Mikroskopiker schier unlösbar scheinendes Problem. Sind wir doch heutigen Tages nur im Stande, eine Geschwulst als malign zu bezeichnen, die eben bereits die histologischen oder klinischen Charaktere der Bösartigkeit zur Schau trägt, mithin bereits malign ist, während wir nach unseren bisherigen mikroskopischen Kenntnissen niemals absolut sicher einer Geschwulst es ansehen können, ob sie, die vielleicht im Begriffe steht, malign zu werden, auch wirklich malign werden wird.

Von einem specifischen Carcinomparasiten müssten wir aber unbe-

dingt erwarten, dass er in allen Carcinomen und besonders in den schnell wachsenden Carcinomen regelmässig mehr oder minder reichlich und immer in annähernd gleichen Formen zu finden sei und sich in seinem Vorkommen lediglich auf das Carcinom beschränke. Alle diese Postulate treffen für die in Rede stehenden Gebilde nicht zu, und wir können nunmehr zur Deutung dieser vermeintlichen Parasiten Plimmer's übergehen.

Es ist auffällig, wie Plimmer, Gaylord und andere Forscher jene Zelleinschlüsse angesichts ihres so regellosen und inconstanten Auftretens bei einem und demselben Krankheitsprocess als selbständige parasitäre Organismen deuten konnten, ohne sich über die Entwicklung derselben genügend Rechenschaft gegeben zu haben. Vor allen Dingen hätten sich doch die Autoren mehr mit der Frage beschäftigen müssen: „Woher kommen diese Gebilde, wie entstehen sie, und was ist ihr weiteres Schicksal?“ Statt einer gründlichen Untersuchung dieser so wichtigen Fragen finden wir eine sehr einfache Umgehung dieser Schwierigkeit. Liegen beispielsweise zwei etwa gleichgrosse solche Gebilde in einer Zelle nebeneinander, so werden sie als Theilungsstadien gedeutet. Sind die Gebilde sehr klein, haben sie ein oder mehrere centrale Körperchen, so werden sie als besondere Formen beschrieben. Den Versuch aber, alle diese Formen auf eine einheitliche Genese zurückzuführen, haben die Forscher sichtlich gescheut.

Die Entstehung der fraglichen Zelleinschlüsse ist in der That auch keineswegs leicht zu verfolgen, da sie in ihren ersten Stadien wegen ihrer Zartheit und Kleinheit nur schwer erkennbar und überdies die einzelnen Entwicklungsstadien nur selten nebeneinander auffindbar sind. Das beste Object für das Studium der Entwicklung dieser Gebilde bildet nach unseren Erfahrungen das Mammacarcinom. Als besonders geeignet hierzu erwiesen sich auch die etwas gewucherten Drüsenacini jener oben bereits erwähnten Mamma, an deren unterem äusserem Quadranten sich ein zellreiches kleines Carcinom entwickelt hatte. Auch hier liessen sich die ersten Anfänge jener Gebilde bis zu ihren typischen Formen verfolgen. Meist in unmittelbarer Nähe des Zellkerns, diesem oft förmlich angelagert, entstehen äusserst feine, nur schwach conturirte Bläschen, die in ihrer Färbung sich analog dem umgebenden Protoplasma verhalten, doch meist blasser als dieses gefärbt sind (Fig. 4a). Die kleinsten von ihnen kommen an Grösse etwa einem Staphylococcus gleich. Sie liegen einzeln oder zu mehreren im Protoplasma einer Zelle. Indem sie sich vergrössern, werden sie etwas schärfer conturirt und färben sich dann entweder dunkler (Fig. 4b), oder sie behalten eine hellere Färbung, während in ihrem Innern ein feines, sich intensiver färbendes Körnchen

oder mehrere derartige Körnchen (Fig. 2a) zum Vorschein kommen. Statt der Körnchen können sich auch äusserst zarte, unregelmässig nach der Peripherie verlaufende Fäserchen im Innern solcher Bläschen entwickeln, die, ebenso wie die Körnchen, mit dem Wachsthum der Bläschen an Umfang und Deutlichkeit zuzunehmen pflegen, wie dies in Fig. 4b angedeutet ist. Doch besteht kein irgendwie constantes Verhältniss zwischen der Grösse der Bläschen und den centralen Körnchen. Auch für ihre Zahl und Lagerung in den einzelnen Zellen lässt sich keine Gesetzmässigkeit ermitteln. Sie liegen häufig central, fast genau in der Mitte der Bläschen, und sind gelegentlich durch feinste Fäserchen miteinander verbunden, oder aber sie finden sich in gewissen, manchmal annähernd gleichgrossen Abständen von einander entfernt, näher der Peripherie der Bläschen zu gelagert. Bei sehr starker Vergrösserung zeigt sich, dass diese centralen Körnchen oft gar nicht rund und scharf umgrenzt sind, sondern durch sehr zarte, an der Grenze der Sichtbarkeit stehende Fäserchen bez. Flöckchen mit dem übrigen Inhalt des Bläschens und seiner Peripherie zusammenhängen. Solche weniger scharf conturirte centrale Körner sind beispielsweise in Fig. 1e u. 10a dargestellt.

Eine sorgfältige Durchmusterung zahlreicher Präparate auf das Verhalten der centralen Körnchen in den Plimmer'schen Gebilden führt ganz von selbst zur einzig möglichen und richtigen Deutung derselben: sie sind durch Verdichtung des Inhaltes jener Bläschen entstandene Körner, Producte eines Gerinnungsvorganges, der wohl bereits *intra vitam*, jedenfalls aber vor der Fixirung eingetreten ist; denn diese Körner lassen sich, ebenso wie die peripheren Conturen der Bläschen, gelegentlich auch in frischen Mammacarcinomzellen nachweisen. Sie haben sowohl im frischen wie im gehärteten und gefärbten Zustande eine bis zum Verwechseln weitgehende Aehnlichkeit mit jenen Secretkörnern, die häufig in Drüsencarcinomen, sei es im Protoplasma der Zelle, sei es frei in einzelnen Drüsenlumina vorkommen. Ihre Entstehung ist daher wie ihre Färbung eine einheitliche, ihre Grösse und besonders ihre Gestalt aber bei genauerem Zusehen eine höchst mannigfaltige.

Was von den centralen Körperchen gilt, trifft in besonderem Maasse auch für die peripheren Conturen zu. Letztere erscheinen bei den kleineren Bläschen meist sehr zart und sind stets vom Zellprotoplasma rings umgeben (Fig. 2b u. 4a). Mit dem Wachsthum des Bläschens verbreitern sie sich und werden intensiver färbbar (Fig. 4b), doch geht auch hier Färbbarkeit und Dickenzunahme der Conturen keineswegs parallel dem Grössenwachsthum der Bläschen. Sie stellen sich bei oberflächlicher Betrachtung allerdings häufig, namentlich die

mittelgrossen Formen in frisch fixirten Mammacarcinomen, als scharf-randig dar, worauf Plimmer, Gaylord u. a. einen besonderen Werth gelegt haben. Sieht man aber recht genau zu unter Benutzung möglichst starker Vergrösserungen und dünner Schnitte, so bemerkt man, dass diese Conturen doch häufig sehr rauh und ungleichmässig erscheinen (Fig. 1 h, Fig. 5 u. 6, Fig. 11 c). Besonders aber fällt das gelegentliche Vorhandensein von zum Theil sehr groben, unregelmässigen, meist freilich feineren, gerinnselähnlichen Auflagerungen an der Innenfläche der Conturen und vereinzelt, von der Peripherie in das Innere der Bläschen ziehenden Fasern auf (Fig. 5 u. 6). Die Annahme, dass diese Fasern und Gerinnsel etwa von dem die Bläschen einschliessenden Zellprotoplasma herrührten, wurde widerlegt durch die Beobachtung ganz der gleichen Erscheinungen in Serienschnittpräparaten. Diese letzteren lehrten ausserdem, dass die zwischen den centralen Körperchen und den peripheren Conturen liegende Zone meist vollständig homogen und weiss erscheint, wenn sie nicht mit den eben erwähnten gerinnsel- und faserartigen Bildungen durchsetzt oder aber, was besonders wichtig, von dem die Bläschen allseitig umgebenden Protoplasma in dickerer oder dünnerer Schicht überdeckt ist. Es ist augenscheinlich, dass ein solches tief im Zellprotoplasma verborgenes Plimmer'sches Gebilde dann in toto deutlich gefärbt erscheinen wird, wenn über ihm in dickerer Schicht Protoplasma mit lebhafter Eigenfärbung liegt. Befindet sich dagegen das Plimmer'sche Körperchen ganz nahe der Oberfläche des Zelleibes, sodass es nur von einer dünnen Protoplasmaschicht überdeckt ist, so wird dementsprechend seine Färbung (d. h. die Färbung der Zone zwischen centralem Körperchen und peripherem Contur) wesentlich zarter sein und in denjenigen Schnitten, wo es frei an der Oberfläche liegt, vollständig fehlen können. Die peripheren Conturen dagegen unterliegen bei höherer oder tieferer Lagerung der Bläschen im Protoplasma keinem solchen Wechsel der Färbung, was sich aus einfachen physikalischen Ueberlegungen ohne weiteres ergibt.

Die Natur dieser Conturen kann bei vergleichender mikroskopischer Betrachtung von Plimmer'schen Körperchen aus verschiedenen Drüsencarcinomen keinem Zweifel unterliegen. Ganz regelmässig wird man beobachten, dass diese Conturen in engster Verbindung mit dem umgebenden Protoplasma stehen und ohne scharfe Grenze in dasselbe übergehen. In zerstörtem Protoplasma, ebenso in solchem von artificiell, sei es durch Einbetten oder Schneiden, sei es durch Härtung oder Färbung schwer geschädigten Zellen beobachtet man regelmässig, entsprechend dem Zerfall des Protoplasmas, auch den

Zerfall jener Gebilde. Daher können auch niemals die Plimmer'schen Körperchen sich frei ausserhalb der Zellen finden. Wo sie anscheinend extracellulär liegen, lässt sich stets nachweisen, dass sie noch von einem Rest von Protoplasma umgeben sind, den letzten Trümmern eines zerfallenen Zelleibes. Sind sie demnach in charakteristischer Form niemals in Zellen, deren Protoplasma vollständig zerfallen ist, nachweisbar, so finden sie sich doch in abgestorbenen Zellen, deren Kern nicht mehr färbbar ist, und in grossen, von zerfallenen Zellen herrührenden Protoplasmaklumpen.

Diejenigen Bläschen, die ein centrales Körperchen oder jene oben erwähnten faserigen, bezw. gerinnselartigen Bildungen nicht erkennen lassen und die in nur mattgefärbtem Protoplasma liegen, sind im Allgemeinen auch nur matt conturirt. Die stärksten Conturen besitzen regelmässig diejenigen Plimmer'schen Gebilde, die in gut färbbarem Protoplasma liegen und jene centralen Körner sowohl wie jene faserigen Elemente aufweisen. Eine wirkliche Isolirung der Conturen in Form einer Membran von dem umgebenden Protoplasma, wie sie Plimmer als Faltungen beschreibt, haben wir trotz sorgfältig darauf gerichteter Untersuchungen nicht gesehen und müssen deren Existenz entschieden in Frage stellen. Solche vermeintliche Trennungen zwischen Protoplasma und jenen Conturen sahen wir nur dort zu Stande kommen, wo die Zellen artificiell durch Druck u. dgl. gelockert, zerrissen oder sonstwie geschädigt waren.

Die peripheren Conturen der Plimmer'schen Körperchen werden zweifellos gebildet einerseits von dem in Folge Compression durch dieselben mehr oder minder verdichteten Protoplasma und den an der Peripherie ähnlich wie im Centrum sich niederschlagenden, gerinnungsfähigen Substanzen. Das geht auch aus den weiteren Veränderungen klar hervor, welche die Plimmer'schen Körperchen in den Drüsen-carcinomzellen erfahren. Merkwürdigerweise haben Plimmer und Gaylord diesen Veränderungen, die sie am ehesten vor Trugschlüssen hätten bewahren können, fast gar keine Beachtung geschenkt. Wie wir jene Gebilde aus kleinsten Bläschen sich entwickeln sehen, so beobachten wir, wiederum am prägnantesten und häufigsten beim Mammacarcinom, dass sie über das Stadium des Plimmer'schen Typus hinaus sich zu gelegentlich ganz enormen Vacuolen entwickeln, Formen, die auf den ersten Blick wohl niemand mit jenen typischen Plimmer'schen Gebilden in Zusammenhang zu bringen wagen würde (vgl. Fig. 5. u. 7). Auch Plimmer selbst hat diesen Schritt nicht gethan, und doch lässt sich successive die Umbildung der Plimmer'schen Körperchen zu jenen plumpen, meist ovalen, breit conturirten Vacuolen mit

körnigem oder fädigem Inhalt, nicht selten auch noch mit einem oder mehreren klumpigen, rundlichen oder zackigen Körnern im Centrum verfolgen. Diese Gebilde können den sie beherbergenden Zellen an Grösse gleichkommen und die angrenzenden Zellen comprimiren oder in ihrer Lagerung beeinflussen in der Weise, dass sich die ein solches Gebilde begrenzenden Zellen radiär zu ihm anordnen und dadurch der Eindruck entsteht, als bildeten diese Zellen ein Lumen bzw. läge jenes Gebilde mitten in einem Zellhaufen (Fig. 11). In Wahrheit gehört es aber auch in diesem Stadium immer noch einer einzigen Zelle an, doch ist deren Protoplasma vollständig von dem vacuolären Gebilde eingenommen und daher nur noch in Form einer Membran sichtbar, die gleichzeitig die peripheren Conturen desselben mit bildet. Nur eine genaue Orientirung über die allmähliche Entwicklung und Umbildung schützt hier vor irrthümlichen Vorstellungen, denen in neuester Zeit besonders Feinberg, wie wir sehen werden, in Folge Unkenntniss dieser Zellerscheinungen zum Opfer gefallen ist. Jene grossen Formen verdanken augenscheinlich ihre Entstehung einestheils und hauptsächlich einer fortgesetzten Secretion des Protoplasmas in das Plimmer'sche Körperchen hinein, andererseits einer Confluenz mehrerer verschieden grosser, in einer Zelle gelagerter Plimmer'scher Körperchen. Letzterer Vorgang ist aber nach unseren Beobachtungen viel seltener als der erstere.

Wir kommen somit zu der Auffassung, dass die Plimmer'schen Körperchen nichts weiter als bestimmt charakterisirte, mit einer gerinnungsfähigen, nach Concentration und Quantität sehr wechselnden Substanz erfüllte, hauptsächlich im Protoplasma von Drüsencarcinomzellen sich findende gelegentlich aber auch in wuchernden Drüsenzellen gutartiger Geschwülste und bei entzündlichen Processen vorkommende Vacuolen darstellen, die in einem gewissen Stadium ihrer Entwicklung einen im Vergleich mit anderen vacuolären Zelleinschlüssen ungewöhnlichen Habitus darbieten. Dadurch wird es auch leicht begreiflich, warum diese Gebilde sich gerade mit denjenigen Fixirungsmethoden am schönsten darstellen, die das Protoplasma und seine Elemente am besten conserviren. Es kann also nicht Wunder nehmen, wenn Sublimat, Alkohol und andere Fixirungsmittel, die dem Protoplasma stets eine mehr oder weniger körnige Beschaffenheit verleihen, auch die Plimmer'schen Körperchen nicht so prägnant zur Darstellung bringen wie das Hermann'sche Gemisch. Es erklärt sich daraus weiterhin, dass in nicht ganz frischem Untersuchungsmaterial, besonders aber in zerfallendem Protoplasma jene Gebilde nicht oder nur undeutlich

nachweisbar sind. Wir sehen daher auch in Zellen von nicht operirten exulcerirten bezw. zur Section gekommenen Mammacarcinomen und deren Metastasen die Plimmer'schen Körperchen bei weitem nicht in jenen charakteristischen, mehr oder minder scharf gezeichneten Formen auftreten; hier erscheinen vielmehr die peripheren Conturen meist breiter, verschwommener, unregelmässiger abgegrenzt, die centralen Körnchen nicht mehr gleichmässig rund oder oval, sondern vielfach ausgefranst oder theilweise zerfallen, bezw. mit flockigen und fädigen Massen umgeben u. dgl. m. Wir begreifen ferner, dass die Plimmer'schen Körperchen in den einzelnen Carcinomarten je nach dem Bau und den Functionen der Zellen verschiedene Eigenthümlichkeiten und Abweichungen vom Typus darbieten, ja dass bei vergleichender Betrachtung mehrerer Drüsencarcinome ganz bedeutende Formunterschiede zwischen jenen Gebilden hervortreten können.

Diese Forminconstanz der vermeintlich parasitären Zelleinschlüsse ist unseres Erachtens viel zu wenig von den einzelnen Autoren berücksichtigt worden. Von einem specifischen Carcinomparasiten müssten wir vor allen Dingen erwarten, dass er nicht nur regelmässig, sondern auch immer in annähernd dem gleichen Typus vorkomme, der ja immerhin einen grösseren Formencyclus umfassen könnte. Dem ist aber bei den Plimmer'schen und verwandten Gebilden nicht so. Wenn auch zugegeben werden darf, dass in einem und demselben Carcinom diese Gebilde nicht selten, wenngleich keineswegs immer, einen mehr gleichförmigen, ja anscheinend constanten Habitus zeigen, so ist dieses Verhalten doch nach unseren Erfahrungen nicht als die Regel, sondern als eine Ausnahme zu betrachten. Plimmer hat offenbar den Fehler begangen, seine Schlüsse allzu einseitig von jenem die Körperchen ungewöhnlich reichlich beherbergenden Mammacarcinom herzuleiten, und gerade in diesem Carcinom sind dieselben, das lehren seine Abbildungen wie die uns vorliegenden Originalpräparate, relativ gleichartig gestaltet. Wir haben in unseren Präparaten einen derartigen, mehr oder minder constanten Typus der Plimmer'schen Körperchen gelegentlich auch beobachtet, nur mit dem wesentlichen Unterschiede, dass sie stets viel spärlicher sich fanden als in dem Plimmer'schen Falle.

Aber selbst wenn man mehrere Carcinome, in denen diese Einschlüsse ziemlich gleichförmig erscheinen, mit einander vergleicht, so wird man finden, dass dieselben in jedem einzelnen Falle besondere, an und für sich zwar nicht sehr auffällige, aber doch nicht zu unterschätzende Differenzen darbieten, sei es dass die centralen Körnchen in dem einen Carcinom viel grösser sind oder häufiger zu mehreren in einem

Bläschen vorkommen, sei es dass die ganzen Zelleinschlüsse selbst wesentlich grössere Dimensionen haben als in einem anderen Carcinom. Ja wir stehen auf Grund zahlreicher vergleichender Beobachtungen über die Formen der Plimmer'schen Körperchen in den einzelnen Carcinomarten nicht an, zu behaupten, dass einzig und allein das Mammacarcinom die Plimmer'schen Körperchen nicht nur von allen Carcinomarten am häufigsten enthält, sondern auch in verhältnissmässig gleichartigen Formen zeigt, dass aber alle übrigen Carcinome, soweit sie von uns untersucht worden sind, nach Quantität und Formenreichtum die denkbar grössten Verschiedenheiten bieten (z. B. Magen-, Ovarial-, Rectum-, Lebercarcinome u. a.).

Die Auffassung der Plimmer'schen Körperchen als bestimmt geformter Vacuolen, entstanden durch eine Art innerer Secretion im Protoplasma der Zellen von Drüsencarcinomen, gewinnt nun noch eine weitere Stütze durch das charakteristische Färbungsverhalten dieser Gebilde. Gerade dieses letztere möchten wir im Gegensatz zu Plimmer, Gaylord und neueren Autoren, die in den tinctoriellen Eigenschaften ihrer vermeintlichen Parasiten ein wichtiges Kriterium zur Unterscheidung derselben von gewöhnlichen Zelleinschlüssen u. dgl. zu besitzen glauben, zu Gunsten der Deutung dieser Gebilde als Elemente des Zellprotoplasmas verwerthen. Dem Färbungsverhalten der angeblich parasitären Körperchen in Carcinomzellen ist wiederholt ein besonderer differentialdiagnostischer Werth beigemessen worden. Man gewinnt fast den Eindruck, als hätten verschiedene Forscher sich vergeblich bemüht, jene Einschlüsse gegenüber dem Zellprotoplasma entsprechend zu differenziren. Und in der That ist auch ein solcher Versuch meist von wenig Erfolg gekrönt. Immer und immer wieder, mag man nun färben, wie man will, zeigt sich die weitgehende Uebereinstimmung im Färbungsverhalten jener Gebilde mit dem umgebenden Protoplasma und den vom Protoplasma abstammenden Gerinnungssubstanzen und Secretkörnern, mögen die letzteren nun innerhalb oder ausserhalb der Zellen liegen. Stets nehmen jene Gebilde bei Einwirkung verschiedener Farbstoffe, sei es in Mischung, sei es in aufeinander folgenden Färbungsverfahren, die gleiche Färbung wie das Zellprotoplasma bzw. die extra- oder intracellulären Secretkörner an. Nur die centralen Körnchen der Plimmer'schen Körperchen zeigen hier und da ein abweichendes Färbungsverhalten, indem sie sich gelegentlich wenigstens theilweise mit basischen Farbstoffen intensiv färben (vgl. Fig. 11b). Auf den ersten Blick könnte man denken, dass diese centralen Körnchen ihrem Färbungsverhalten nach verwandt mit den Kernkörperchen sein könnten, und wir selbst hielten

zu Beginn unserer Untersuchungen die Möglichkeit, dass jene Zelleinschlüsse Degenerationsformen aus dem Kern ausgetretener Kernkörperchen seien, für nicht völlig ausgeschlossen.

Das Verhalten der Kernkörperchen in normalen wie in Geschwulstzellkernen ist noch wenig bekannt. Reddingius¹⁾ ist in seinen vergleichenden Studien über die Kernkörperchen, die er zunächst an den grossen Vorderhornzellen des Rückenmarks wegen ihrer sehr grossen, kugelförmigen Nucleolen, später aber auch an pathologischen Geweben anstellte, zu dem Resultat gekommen, „dass die Structur der Kernkörperchen in Carcinomen bis in Einzelheiten übereinstimmt mit der der Ganglienzellen“ (a. a. O. S. 213). Nach Reddingius findet man die Kernkörperchen „nicht immer in einer deutlichen Kernhöhle, sie können auch allseitig von Protoplasma umschlossen sein. Eine Neigung zur Bildung eines kleinen hellen Hofes ist aber immer nachweisbar“ (S. 211). Diese letztere Angabe erscheint uns besonders beachtenswerth, denn auch diese Beobachtung ist bereits wiederholt irrthümlicherweise zur Aufstellung besonderer „endonuclearer“ Parasitenformen benutzt worden. So bildet z. B. auch Plimmer in Fig. 4 auf Tafel I eine Zelle ab, deren Kern ein gelbes, rundliches Gebilde mit einem dunkler gefärbten centralen Körperchen enthält, das mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit als ein von einem hellen Hof umgebenes Kernkörperchen zu deuten sein dürfte. Auch wir haben vereinzelt in Geschwulstzellen, und zwar sowohl in Carcinom- wie Sarkomzellen, aber auch in gutartigen Geweben verschiedener Art solche Kernkörperchen beobachtet, die gelegentlich sogar mit einem ziemlich breiten, hellen, nicht färbbaren Hofe umgeben waren. Regelmässig fehlten ihnen aber die peripheren Conturen, während das Kernkörperchen selbst durch seine intensive, gleichmässige Färbung mit basischen Farben und seine scharfe Abgrenzung gegen die Umgebung stets wohl charakterisirt war.

Die Beobachtung, dass das centrale Körperchen der Plimmer'schen Gebilde sich gelegentlich ebenfalls mit basischen Farbstoffen tingirt, ja dass es nicht ganz selten eine Doppelfärbung annimmt, indem sein Centrum sich intensiv dunkel, die Peripherie wesentlich heller färbt (vgl. Fig. 3a), hat unseres Erachtens gar nichts Auffälliges und steht der Auffassung der centralen Körperchen als verdichteter Secretkörner durchaus nicht im Wege. Denn folgen wir den färbungstheoretischen Betrachtungen Fischer's, so wird es uns verständlich, dass jene Gebilde sich gelegentlich so intensiv färben müssen, entsprechend dem

1) Reddingius, A., Ueber die Kernkörperchen, Virchow's Archiv. Bd. CLXII. S. 206. 1900.

besonders von Fischer experimentell erhärteten physikalischen Gesetz, dass je nach dem Dichtigkeitszustand und Substanzreichthum der zu färbenden Elemente die Färbungsintensität zunimmt und bei Anwendung von Farbgemischen „die einzelnen Farben der Gemische gemäss ihrer relativen Diffusionsgeschwindigkeit und ihrer Concentration aufgenommen werden“ (Fischer, a. a. O. S. 193). So ist es denn ganz natürlich, dass die grösseren Formen der centralen Körperchen gelegentlich eine Doppelfärbung erkennen lassen, indem das Centrum, entsprechend seiner grösseren Dichtigkeit, sich intensiv dunkel, die Peripherie wesentlich heller färbt (vgl. Fig. 3a); ja das Centrum kann Kernfärbung annehmen, während die Peripherie Plasmafärbung zeigt. Ganz genau das gleiche Verhalten besitzen aber auch die intra- und extracellulär gelagerten Secretkörner, und schon diese übereinstimmende Färbungsreaction musste die Vermuthung nahelegen, dass eine genetische Verwandtschaft zwischen den centralen Körperchen in Plimmer's Gebilden und jenen Secretkörnern bestehen dürfte.

Gleichwohl sind auch wir der Meinung, dass das Färbungsverhalten histologischer Elemente nicht als ausschlaggebendes Kriterium betrachtet werden sollte. Diesen Fehler haben verschiedene Forscher begangen. Zu welchen Fehlschlüssen man unter Umständen bei allzu einseitiger Berücksichtigung tinctorieller Reactionen ohne genauere Kenntniss der färbungsanalytischen Gesetze gelangen kann, das beweisen neben anderen Pianese's (47) Untersuchungen über die chemische Natur der verschiedenen Zelleinschlüsse im Carcinom. Pianese glaubt, um nur ein Beispiel aus seiner umfassenden Arbeit zu citiren, auf Grund des Färbungsverhaltens der Russell'schen Fuchsinkörperchen bei Färbung mit einem Gemisch von Säurefuchsin, Malachitgrün und Martiusgelb, wobei das Centrum derselben intensiv grün, die Peripherie leuchtend roth gefärbt erscheint, annehmen zu dürfen, dass die Russell'schen Fuchsinkörperchen aus hyaliner Substanz mit einem centralen Colloidkern bestehen (vgl. seine Fig. 5, 9, 10 auf Taf. IV), und solcher irriger Deutungen liessen sich noch mehrere aus der Pianese'schen Arbeit anführen. Hauptsächlich auf derartige Färbungsreactionen hat Sanfelice (59) und mit ihm mehrere andere Forscher (Binaghi [7] u. a.) die Behauptung einer Identität gewisser Zelleinschlüsse im Carcinom mit Blastomyceten gegründet, für die er besonders in seiner neuesten Publication sehr energisch und unter sehr abfälliger Beurtheilung der Befunde und Deutungen anderer Autoren eintritt. Auch Sanfelice hat sich zur Darstellung seiner vermeintlichen Blastomyceten eines complicirten Anilinfarbgemisches bedient, indem er zur Färbung der sogenannten Blastomyceten das

Ehrlich'sche Dreifarbengemisch, zur Färbung des Gewebes Carbol-fuchsin, also nicht weniger als vier Anilinfarben benutzte, kein Wunder, wenn er die seltsamsten Spielfarben in den Zelleinschlüssen erhielt. Gerade das Studium der Morphologie der Hefezellen kann als Beispiel für die Gefahren zu weitgehender Deductionen aus Färbungs-reactionen gelten. Bekanntlich drehte sich lange der Streit der Forscher um die Frage, ob Hefezellen einen Kern haben oder nicht. Die Ver-muthung eines Kernes in den Hefezellen verdankte ihre Entstehung nicht zum geringsten der Beobachtung, dass dieselben bei Färbung mit Kernfarbstoffen (Hämatoxylin u. s. w.) meist ein intensiv dunkel-gefärbtes Centrum erkennen lassen, während der übrige Theil der Hefezelle sich heller färbt. Dasselbe beobachtet man bei der Gram-schen Färbung. Bei dieser erscheinen die Hefezellen in toto fast schwarz gefärbt. Differenzirt man aber genügend mit Anilin oder besser mit Nelkenöl, das mit Eosin gesättigt ist, so zeigt sich sehr bald, dass die periphere Zone sich aufhellt bzw. mit Eosin roth färbt, während das Centrum tief dunkelblau gefärbt erscheint. Diese Farben-reactionen treten nun um so mehr in die Erscheinung, je mehr Farb-stoffe man, sei es in Gemischen, sei es nacheinander einwirken lässt. Sanfelice hat sich complicirter Farbengemische bedient, daher die eigenartigen Farbentöne seiner Präparate (vgl. die Tafeln in seiner jüngsten Publication), daher aber auch die Trugschlüsse. In bunten Bildern wenig Klarheit dies gilt für Sanfelice's Arbeit nicht minder wie für manche ähnliche Mittheilungen aus der neueren Zeit.

An dieser Stelle sei noch der Borrel'schen (8) Arbeit: „Les théories parasitaires du cancer“ gedacht, in der ähnlich wie früher von Pianese, aber von einheitlicheren Gesichtspunkten aus in geist-reicher Weise eine Deutung der Zelleinschlüsse im Carcinom (vor-nehmlich wieder der Plimmer'schen Körperchen) versucht wird. Borrel sucht den Nachweis zu liefern, dass jene Zelleinschlüsse im Carcinom aus der Attractionssphäre bzw. dem Archiplasma ent-stünden. Er äussert sich darüber folgendermaassen: „En examinant les coupes les plus superficielles et par suite le mieux fixées, lorsqu'on a la bonne fortune de tomber sur une tumeur qui contient des pseudo-parasites, on peut bien étudier la genèse des formes qui sont en question. Souvent à côté du noyau, surtout dans les grandes cellules un peu hypertrophiées, on peut mettre en evidence la sphère attractive colorée en bleu foncé sur le protoplasme clair; elle contient un ou deux centrosomes. Ici, il n'est pas question de parasites, et c'est là le point de départ important non vu par Sawtchenko. Cette sphère peut contenir un plus ou moins grand nombre de corps centraux

disposés en chainettes ou en amas irréguliers. Une même cellule peut contenir 20 et 30 petits centrosomes, et dans les préparations on trouve ainsi beaucoup de cellules de ce type. Le processus qui conduit aux pseudo-parasites est toujours le même: c'est un processus de vacuolisation. Tantôt c'est la sphère tout entière qui s'isole dans le protoplasma de la cellule; on a alors, suivant les dimensions de la sphère et du corps central, suivant le nombre des centrosomes, une pseudo-amibe plus ou moins grande, contenant soit un karyosome et un noyau unique, soit un noyau fragmenté. Le stade le plus fréquent est celui d'une pseudo-amibe unique dans une vacuole à côté du noyau de la cellule cancéreuse. Les stades de multiplication du noyau dans le pseudo-parasite sont plus rares. Il peut se faire aussi une individualisation de l'archiplasma autour de chaque grain centrosomique, lorsqu'il y a eu d'abord multiplication de centrosomes dans la sphère avant la vacuolisation."

So originell auch Borrel's Erklärungsversuch der Entstehung der Plimmer'schen und ähnlicher Zelleinschlüsse im Carcinom ist, so kann er doch nur als eine geistreiche Hypothese erscheinen, zu deren Stütze freilich der Verfasser selbst nur wenig Thatsachen beizutragen vermocht hat. Borrel ist es anscheinend entgangen, dass die fraglichen Zelleinschlüsse nicht in allen Carcinomen, sondern nur in gewissen Drüsencarcinomen vorkommen; es ist nicht unwahrscheinlich, dass seine nicht näher bezeichneten Figuren Mammacarcinomen entlehnt sind. Borrel's Hypothese würde demnach lediglich mit der Einschränkung gelten können, dass die Zellsphäre nur in manchen Drüsencarcinomen jene Vacuolisation erfahre. Bei dieser Concession wäre zunächst lediglich die Entstehung einer einzigen Vacuole begreiflich gemacht, denn jede Zelle besitzt nur eine einzige Zellsphäre (cf. Ballowitz¹⁾ a. a. O. S. 252). Borrel sucht nun das Auftreten mehrerer solcher Zelleinschlüsse im Carcinom durch die Annahme einer Vacuolisation der Centrosomen zu erklären. Erwägt man, dass die von Borrel vorausgesetzte Fähigkeit der Sphäre und der Centrosomen zu vacuolären Degenerationen bis zu dem heutigen Tage unseres Wissens nicht einmal bewiesen ist, dass ferner solche morphologische Veränderungen als specifisch für Carcinomzellen nicht gelten können, da jene Einschlüsse einerseits nur bei gewissen Drüsencarcinomen, andererseits gelegentlich auch in Zellen gutartiger Drüsen-

1) Ballowitz, E., Ueber das Epithel der Membrana elastica posterior des Auges, seine Kerne und eine merkwürdige Structur seiner grossen Zellsphäre. Ein Beitrag zur Kenntniss der Organisation der Zelle. Archiv für mikroskopische Anatomie. Bd. LVI. S. 230. 1900.

gewebe vorkommen, so bleiben für die Borrel'sche Annahme recht wenig positive Argumente übrig.

Wohl mancher, der die Plimmer'schen Angaben und Abbildungen studirt hat, mag den Eindruck gewonnen haben, dass es sich hier um vollkommen neue Beobachtungen handle; dieselbe Vorstellung haben vielfach die Feinberg'schen Mittheilungen erweckt. Und doch lehrt ein sorgfältiges Studium der einschlägigen Literatur, dass schon früher eine stattliche Anzahl von Forschern ganz analoge Befunde erhoben hat. Thoma, Foà (19), Soudakewitsch, Sawtschenko (60), Podwyssotzki (50), Sanfelice (58), Steinhaus (69), Ruffer (57), Walker (57) u. a. beschreiben und bilden meist ganz ähnliche Einschlüsse wie Plimmer ab. Ja die Uebereinstimmung geht so weit, dass diese Forscher nicht nur dieselben Zelleinschlüsse beobachtet, sondern auch die gleichen Untersuchungsobjecte benutzt haben: Foà, Soudakewitsch, Sawtschenko, Podwyssotzki, Bosc, Sanfelice, Steinhaus, sie alle haben das Mammacarcinom zu ihren Untersuchungen bevorzugt und bilden auf ihren Tafeln vorwiegend Mammacarcinomzellen mit den Plimmer'schen Körperchen ganz analogen Gebilden ab, wenn auch hier und da auf den ersten Blick in Folge ganz verschiedener Fixirungs-, Färbungs- und Reproductionsmethoden grössere Unterschiede zu bestehen scheinen. Auch Feinberg (18) bezeichnet in seiner jüngst erschienenen Publication das Mammacarcinom als das geeignetste Untersuchungsobject. Neben dem Mammacarcinom sind mit Vorliebe Darm- und Ovarialcarcinome zu solchen Untersuchungen verwendet worden.

In Plattenepithelcarcinomen scheinen auch bereits frühere Forscher die den Plimmer'schen Körperchen entsprechenden Zelleinschlüsse vergeblich gesucht zu haben. Nur zwei Ausnahmen sind uns bekannt.

Ribbert (53) berichtet in einer Mittheilung „über Einschlüsse im Epithel der Carcinome“ aus dem Jahre 1891 über eigentümliche Einschlüsse in den Zellen eines Blascarcinoms, deren Abbildung und Beschreibung im Wesentlichen auf die Plimmer'schen Körperchen zu passen scheint. Auch Kürsteiner (35) hat in gutartigen wie malignen Blasenpapillomen Einschlüsse gefunden, die den Plimmer'schen ähnlich sind. Auffallend bei diesen beiden Mittheilungen erscheint die übereinstimmende Angabe über solche Befunde in Blascarcinomen. Wir bemühten uns daher, ebenfalls in Blascarcinomen ähnliche Gebilde zu ermitteln, und fanden in der That in einem weichen, sehr umfangreichen, schleimigen, bei einem 50jährigen Mann exstir-

pirten Zottenkrebs der Harnblase Zelleinschlüsse, die eine unverkennbare Aehnlichkeit mit den Plimmer'schen Körperchen besaßen, wenngleich sie nicht so charakteristische Formen wie in Mammacarcinomen aufwiesen. Dieser Befund steht scheinbar in Widerspruch mit unseren sonstigen Beobachtungen, dass die Plimmer'schen Körperchen sich nur in Drüsencarcinomen fänden. Gleichwohl kann derselbe nichts Befremdliches haben, wird ja doch das Epithel der Harnblase, Harnröhre und des Nierenbeckens als sog. „Uebergangsepithel“ betrachtet, d. h. als ein Plattenepithel, das dem Drüsenepithel nahe steht. In dem einen oben erwähnten, von uns untersuchten Blasencarcinom fand in der That eine lebhaft Schleimproduction der Geschwulstzellen statt. Und da auch geschichtete Plattenepithelien an verschiedenen Stellen des Körpers gelegentlich in verschleimende oder cylindrische Epithelzellen übergehen können, so besteht die Vermuthung zu recht, dass auch in solchen Carcinomen einmal den Plimmer'schen Körperchen ähnliche Gebilde gefunden werden können wie in den von präformirten Drüsenepithelien ausgehenden Carcinomen. Niemals aber dürften sie in den Epidermiscarcinomen der Haut- und Schleimhäute gefunden werden.

Wir haben nun noch zweier Publicationen aus der neuesten Zeit zu gedenken: der Arbeiten von v. Leyden (65) und Feinberg (18). v. Leyden beschreibt Geschwulstzellen aus einer Lymphdrüsenmetastase eines Mammacarcinoms, „in deren Protoplasma eingebettet helle, bläschenartige Bildungen von verschiedener Grösse, welche im Centrum einen lebhaft roth gefärbten Punkt enthielten“, sich fanden (a. a. O. p. 6). „Der rothe Punkt liegt fast immer central, die zwischen ihm und der Peripherie liegende Zone ist ganz hell, ungefärbt ohne Linien“. — „Diese beschriebenen Bläschen nun sind in eine wabige oder netzförmige Zellsubstanz eingebettet, in welcher freilich eine bestimmte Differenzirung (zwischen Wirth und Schmarotzer) nicht nachzuweisen ist.“ Noch deutlicher charakterisirt v. Leyden seine Befunde in folgenden Worten: „Meine Gebilde liegen im Protoplasma der Wirthszelle für sich abgegrenzt, aber ein Zellprotoplasma, welches ihnen zugehört und vom Protoplasma der Zelle sich deutlich abhebt, ist nicht zu constatiren. Damit giebt v. Leyden die Unmöglichkeit einer Abgrenzung der fraglichen Gebilde vom umgebenden Protoplasma unumwunden zu; trotzdem ist er geneigt, dieselben für parasitär zu halten, und zwar auf Grund der Aehnlichkeit, welche die centralen Körperchen jener Gebilde mit dem Centrum einer Amöbe haben sollen; wir kommen darauf noch zurück. v. Leyden's Beschreibung passt in der Hauptsache ganz auf die Plimmer'schen Parasiten, während er, nach seinen Figuren zu schliessen, zum Theil

wohl auch noch andere Zelleinschlüsse gesehen und als parasitär angesprochen hat, nämlich rundliche oder ovale Vacuolen, einzeln oder zu mehreren im Protoplasma liegend, ohne periphere Conturen, mit einem hellen Hofe und einem central gelegenen Körperchen. Da v. Leyden seine Fixirungs- und Färbungstechnik nicht näher angiebt, so ist nicht zu ermitteln, ob er thatsächlich die peripheren Conturen bei seinen Zelleinschlüssen vermisst oder in den augenscheinlich etwas schematisirten Zeichnungen nicht genügend zum Ausdruck gebracht hat. Denn abgesehen davon, dass für einfache helle Räume mit einem centralen „lebhaft rothgefärbten Punkt“ die Bezeichnung „bläschenartige Bildungen“ wohl nicht zutrifft, können auch solche Vacuolen nicht als besonders auffällige Zelleinschlüsse gelten; lehrt doch die Beobachtung, dass derartige intensiv färbbare, mit einem hellen Hofe umgebene Protoplasmakugeln ebenso in den Zellen der verschiedensten gutartigen und malignen Geschwülste wie bei entzündlichen Processen und in normalen Zellen gar nicht selten gefunden werden. Wir sahen sie gelegentlich im Mammaparenchym auch während der Lactation, in gewucherten Alveolarepithelien der Lunge, im Schilddrüsengewebe, vereinzelt auch im Plattenepithel. Ihre Verbreitung ist eine wesentlich grössere als die der typischen Plimmer'schen Körperchen. v. Leyden's positive Befunde beziehen sich auf ein Mamma- und ein Darmcarcinom, Untersuchungen an einem grösseren Geschwulstmaterial scheint er demnach nicht angestellt zu haben.

Als jüngster und letzter Publication über Krebsparasiten haben wir nun noch der im März dieses Jahres in der Deutschen medicinischen Wochenschrift erschienenen Mittheilung von Feinberg (18): „Zur Lehre des Gewebes und der Krebsgeschwülste“ zu gedenken. Feinberg, der sich längere Zeit, theilweise im Laboratorium v. Leyden's, mit Carcinomeinschlüssen und Protozoenstudien beschäftigt hat, sah in frischen Carcinomen „ganz unabhängig von einzelnen Zellen mitten im Zellenhaufen Vacuolen, Blasen könnte man fast sagen, die bei den intensivsten Färbungen überhaupt keinen Inhalt zeigen.“ „Durch Zubhilfenahme einiger Factoren und durch die Technik der Fixation, Einbettung wie Färbung“ glaubt er nachgewiesen zu haben, „dass diese Vacuolen (Blasen) Organismen sind, die von den Zellen, Kernen oder Kerne (Kernfiguren) enthaltenden Zelleinschlüssen der Krebsgeschwülste so differencirt sind, dass man sie als selbständige, von dem menschlichen Körper unabhängig in diesem Gewebe vorkommende Organismen ansehen kann“ (a. a. O. p. 186). Als ihre charakteristischen Merkmale bezeichnet Feinberg folgende: 1) eine starke, doppelt conturirte Membran, die sich mit Plasmafärbung

(Orange G) intensiv färbt; 2) ein Kernkörperchen (durch Kernfärbung, Safranin, Gentianaviolett darstellbar), umgeben von einer hellen, unfärbbaren Zone; 3) ein diese Zone umgebendes Plasma, nur mit „Plasmafarbe“ (Orange G) hell darstellbar.“ Nach Feinberg's Ansicht „ist dieses Plasma bei gutgetroffenen Individuen radiär gestreift nach den Körperchen zu angeordnet.“ ... „Was die Membran betrifft, so ist eine Verwechslung mit Kernmembranen ausgeschlossen, weil diese a) nie eine doppelt conturirte Membran besitzen und b) sich mit Kernfärbungen darstellen lassen, während die Membran dieser Organismen stets nur die Plasmafärbung (Orange G) und zwar intensiv annimmt. Was zweitens den Kern dieser Gebilde betrifft, der aus einem Kernkörperchen und einer dieses Kernkörperchen umgebenden kleineren oder grösseren ungefärbten, hellen Zone besteht, so habe ich bereits im Jahre 1899 in meiner Arbeit gesagt, dass zur Unterscheidung von einzelligen thierischen Organismen und Körperzellen diese Form des Kerns mit ein sehr wichtiges Moment ist. ... Diese drei Characteristica: die doppelt conturirte Membran (mit Orange G färbbar), die allen einzelligen selbständigen thierischen Organismen eigene Kernform (Kernkörperchen umgeben von einer hellen ungefärbten Zone) und das (nie mit Kernfarben zu tingirende) Plasma unterscheiden diese Organismen von allen Zellen, Kernen und Kernfiguren enthaltenden Zelleinschlüssen in den Krebsgeweben.“

Um diese vermeintlichen Organismen zu erhalten, ist nach Feinberg nothwendig: „1. Absolut frisches Material. Der Untersuchende empfängt am besten selbst direct aus der Hand des Operators während der Operation den zu untersuchenden Tumor. 2. ist es gut, wenn der Tumor selbst gar nicht mit desinficirenden Flüssigkeiten oder Messern, die direct aus desinficirenden Flüssigkeiten genommen wurden, in Berührung kommt. 3. ist ein allzugrosser Druck (Quetschung) auf das Tumorgewebe während der Operation nicht günstig. Am meisten empfehlen sich zunächst Mammacarcinome zur Untersuchung, da Uterus-, Blasen-, Rectumcarcinome mit desinficirenden Flüssigkeiten oft bespült werden müssen, was die histologische Untersuchung überhaupt erschwert. Auch kommen die Brustkrebse vielfach am frischesten zur Operation.“

Feinberg vindicirt also seinen Organismen eine beispiellos hochgradige Empfindlichkeit gegenüber äusseren Einflüssen, die noch die der rothen Blutkörperchen weit übertreffen müsste, und aus dieser Empfindlichkeit sucht er das weit seltenere Vorkommen bezw. Fehlen jener Gebilde in Uterus-, Blasen- und Rectumcarcinomen zu erklären. Desinficirende Flüssigkeiten sollen die Structur eines frischen

Gewebes in so eingreifender Weise beeinflussen! Eine solche Muthmaassung ist nicht nur höchst unwahrscheinlich, sondern direct illusorisch angesichts des physiologischen Gesetzes, dass nur todttes Gewebe für fremdartige Stoffe durchlässig ist, lebende Zellen aber einer Durchtränkung lange widerstehen, bis sie selbst absterben. Wenn nun auch wirklich bei einer doch nur kurz dauernden Abspülung von Carcinomen vor der Exstirpation eine solche Durchtränkung mit desinficirenden Flüssigkeiten zugegeben werden sollte, so könnte es sich doch nur um ein Eindringen derselben von kaum wenigen Millimetern Tiefe handeln; die inneren Schichten aber müssten unbedingt unberührt und frisch bleiben. Und giebt es denn Protozoen, die durch derartige Einflüsse bis zur Unkenntlichkeit entstellt würden? Feinberg hat offenbar keine stichhaltige Erklärung für das Fehlen seiner Parasiten in manchen Carcinomen finden können, denn nach seinen Angaben zu schliessen hat auch er wiederum nur in Mamma- und Darmcarcinomen, wo auch wir und zahlreiche frühere Untersucher, wie oben erwähnt, jene fraglichen Einschlüsse am häufigsten und charakteristischsten fanden, seine Organismen beobachtet. Das geht aus folgenden Worten hervor: „In sechs Fällen von Krebsgeschwülsten (3 Mammacarcinomen, 1 Rectumcarinom, 2 Darmcarcinomen) habe ich diese so charakterisirten Organismen nachweisen können, in den Tumoren selbst wie in den carcinomatös veränderten Lymphdrüsen. Um Irrthümer auszuschliessen, sind auch gutartige Geschwülste zur Controlle untersucht worden.“ Ueber diese Controlluntersuchungen erfahren wir jedoch nichts, und sie dürften sich daher wohl kaum auf ein grösseres Material erstrecken.

Die hier angeführten Daten lassen keinen Zweifel darüber, dass Feinberg ganz dieselben Gebilde wie Plimmer u. a. beschrieben hat; davon haben wir uns ausserdem persönlich auf dem diesjährigen Chirurgencongress nach Durchsicht der Feinberg'schen Präparate überzeugen können. Um so auffallender muss es erscheinen, dass Feinberg mit keiner Silbe der Plimmer'schen Befunde Erwähnung thut. Wiewohl auch Feinberg das unregelmässige Vorkommen jener Gebilde in den einzelnen Carcinomen und eine gewisse Formvariabilität augenscheinlich nicht entgangen ist, so hat er sich doch verleiten lassen, denselben einen parasitären Charakter zuzusprechen und zwar, wie uns scheint, hauptsächlich aus zwei Gründen: aus irrigen Vorstellungen über die Lage jener Gebilde und die Form ihres centralen Körperchens. Was den ersteren Punkt betrifft, so glaubt Feinberg, „dass die Lage dieses Organismus im Gewebe einen inneren Zusammenhang zwischen ihm und den Zellen des Gewebes sehr wahrscheinlich macht. Man findet ihn nämlich

stets im Zellhaufen, meist ohne bestimmte Zugehörigkeit zu einer Zelle, vielfach von Zellen und besonders Zellkernen dicht umgeben; ja, ich habe Präparate, in welchen dieser Organismus in der That von einem Haufen von Zellen derartig umgeben liegt, dass letztere dunkel gekörnte Fortsätze bis zu der Berührung mit seiner Membran ausgesendet haben; hier nimmt dann die Membran des Organismus eine ganz ausserordentliche Dicke an, und durch ein solches Bild wurde meine bisherige Vermuthung, dass wir es hier mit einem eingekapselten Gebilde zu thun haben, zur gewissen Wahrscheinlichkeit, wenn nicht zur Gewissheit. In dieser Annahme, dass wir es in dem beschriebenen Organismus mit einem eingekapselten Individuum zu thun haben, ist dann nicht nur erklärt, dass diese Gebilde bei nicht sehr vorsichtiger Fixation wie Färbung nur Vacuolen darstellen; wir finden hierin auch die Erklärung für ihr Vorkommen überhaupt, wie für diese Art ihres Vorkommens.“ Wie Feinberg zu einer so vollkommen verfehlten Vorstellung über die Lage jener Gebilde kommen konnte, ist schlechterdings schwer begreiflich; vielleicht erklärt sich dieser Irrthum aus der Benutzung zu dicker, für diese Beobachtungen ungeeigneter Schnitte (er empfiehlt ausdrücklich „nicht zu dünne Schnitte, 5—8 μ “, a. a. O. p. 187). Gleichwohl hätte ihn die folgende, in einer Anmerkung mitgetheilte, unseres Erachtens ausserordentlich wichtige Beobachtung vor diesem Irrthum und überhaupt vor der falschen Deutung jener Gebilde als Protozoen bewahren müssen: „An den Stellen, wo man diese Organismen überhaupt antrifft, ist fast immer das Protoplasma der umliegenden Tumorzellen dunkler gekörnt, was natürlich durch die intensive Färbung an diesen Stellen zum Ausdruck kommt. Diese Organismen heben sich dann um so deutlicher ab. An denjenigen Stellen, wo die Zellen des Krebsgewebes bei richtiger Färbung sehr hell und fast durchsichtig erscheinen, wird man sie meist nicht antreffen“. Klar und deutlich drückt Feinberg hier die nahen Beziehungen seiner Organismen zum umgebenden Protoplasma nach Lage und Färbungsverhalten aus.

Der zweite Punkt, auf den Feinberg besonderen Werth legt, ist die Form des von ihm als Kern gedeuteten centralen Körperchens jener Zelleinschlüsse, der „aus einem Kernkörperchen und einer dieses Kernkörperchen umgebenden, kleineren oder grösseren, ungefärbten, hellen Zone“ bestehen und in dieser Form zur Unterscheidung von einzelligen thierischen Organismen und Körperzellen „mit ein sehr wichtiges Moment“ bilden soll. Feinberg beruft sich dabei auf seine Beobachtungen über Amöbenkerne und das Studium eines Pflanzenparasiten, des Erregers der Kohlhernie; er behauptet: „Auch hier ist

die Form des Kernes dieselbe wie bei den von uns beobachteten Protozoen, ein deutlich färbbares Kernkörperchen, umgeben von einer gänzlich weissen, ungefärbten Zone“.

Dieser Pflanzenparasit, die schon seit dem Jahre 1878 durch Woronin bekannt gewordene und später von Nawaschin genauer studierte *Plasmodiophora brassicae*, zur Gruppe der Rhizopoden gehörig, ist in der neueren Krebsforschung wiederholt genannt und namentlich von dem für die parasitäre Theorie des Carcinoms unermüdlich thätigen Sanitätsrath Behla besonderer Aufmerksamkeit empfohlen worden. Auch v. Leyden behauptet in seiner Arbeit, dass jene Zelleinschlüsse im Carcinom „in exquisiter Weise diejenigen Eigenschaften und differentiellen Merkmale zeigen, welche Nawaschin für seine amöbenartigen Gebilde beschrieben hat; ja sie zeigen auch insofern ein gleiches Verhalten, als sie aus Gruppen von mehreren Gebilden gleicher Grösse und Art bestehen“. Und Podwyssotzki hat sogar im vorigen Jahr in einer „vorläufigen“ Mittheilung über erfolgreiche Verimpfung der *Plasmodiophora brassicae* auf Versuchsthiere berichtet und bei Kaninchen angeblich Geschwulstbildungen, allerdings nur solche von „regressivem“ Charakter erzielt.

Es erscheint daher eine kurze Betrachtung dieses Pflanzenparasiten und der durch ihn hervorgerufenen Erkrankung an dieser Stelle unumgänglich. Wir folgen hier der kurzen, klaren Darstellung Doflein's (a. a. O. S. 42): „Alle Arten der Gattung *Brassica* sowie einige andere Gattungen der *Cruciferae* werden von diesem gefährlichen Krankheitserreger befallen, welcher an ihren Wurzeln grosse, knollige Auswüchse — eine Art von Gallenbildungen — hervorruft. Da zu diesen Gewächsen alle unseren wichtigen Gemüsearten: weisser, rother Kohl, Wirsing, Kohlrabi, Rettig und Raps gehören, so hat der Schmarotzer in allen Gegenden, wo er auftritt, eine grosse volkswirtschaftliche Bedeutung; denn die befallenen Pflanzen bilden keinen Kohlkopf und sterben bald ab. Wegen der Form der Auswüchse, welche sich meist an der Pfahlwurzel, in kleinerem Maassstabe auch an den Nebenwurzeln entwickeln, hat man der Krankheit den Namen der Kohlhernie oder Kropfkrankheit des Kohls gegeben. Sie ist in ganz Europa, von Russland bis Spanien, und in Nordamerika beobachtet worden. Die Infection geht durch die Vermittlung des ersten Stadiums, der *Myxoflagellaten*, vor sich; diese dringen (wahrscheinlich durch die Wurzelhaare) in das Rindenparenchym ein Als eigentliche *Myxamöben* erscheinen die Thiere erst nach dem Eindringen in die Wirthspflanze. . . . Indem die Parasiten heranwachsen, vermehren sich ihre Kerne durch simultane Theilung. Erst

indem die Amöben, immer mehr heranwachsend, den Inhalt der Wirthszelle mehr und mehr verdrängen, vereinigen sich die einzelnen Myxamöben zu einem Plasmodium . . . u. s. w.⁴.

Schon aus diesen wenigen Angaben geht hervor, dass wir es hier mit einem Parasiten von höchst complicirter Entwicklung zu thun haben. Derselbe vermehrt sich lebhaft in den Wirthszellen, treibt sie zum Theil sehr stark auf und ruft eine gewisse Zellproliferation hervor. Es kommt zu unregelmässigen, knolligen Wucherungen an Haupt- und Nebenwurzeln. Nach dem äusseren Eindruck, den solch eine tumorartig verdickte Kohlwurzel bietet, könnte man geneigt sein, an eine echte Neubildung zu denken, die sich freilich — und das erscheint uns bei einem Vergleiche mit dem Carcinom sehr wesentlich — auf ein ganz bestimmtes Organ beschränkt, in diesem Falle also auf die Wurzel. Eine Verbreitung des Processes auf den Stamm, die Stengel, die Blätter findet nicht statt. Wir können demnach von einer Organ- oder Systemerkrankung sprechen, wenn überhaupt ein solcher Begriff auf die Pflanze anwendbar ist. Würde man nun, entsprechend dem makroskopischen Eindruck einer solchen Pflanzengeschwulst, bei der mikroskopischen Untersuchung derselben eine solide Geschwulstbildung erwarten, so würde man sich sehr täuschen. Nicht die Zellproliferation beherrscht das mikroskopische Bild, sondern eine ungeheure intracelluläre Anhäufung des Parasiten, der in verschiedenen Entwicklungsstadien in zum Theil stark erweiterten bzw. nekrotischen Zellen, gelegentlich bis zu mehreren Hundert Individuen in einer einzigen Zelle, angetroffen wird (vgl. Fig. 8). Auf den ersten Blick, namentlich bei schwacher Vergrösserung, könnte der unbefangene Beobachter vielleicht den Eindruck gewinnen, als ob es sich hier und da um eine Art „kleinzelliger“ Infiltration des Parenchyms handle. Denn die rundlichen, mit basischen Farbstoffen sich intensiv färbenden Sporenformen (Fig. 8b) haben bei oberflächlicher Betrachtung eine entfernte Aehnlichkeit mit Lymphocyten, denen sie auch in der Grösse gleichkommen.

Das Myxamöbenstadium (Fig. 8a) dieses Parasiten weist nun Gebilde auf, die gelegentlich eine gewisse Aehnlichkeit mit den fraglichen Zelleinschlüssen im Carcinom erkennen lassen. In diesem Stadium besitzt der Parasit meist eine ovale Form mit scharfen, sich gegen das umgebende Protoplasma sehr deutlich abhebenden Conturen und regelmässig ein rundliches, central gelegenes, mit basischen Farben intensiv färbbares Körperchen. Die dazwischen liegende Zone ist vollständig ungefärbt oder erscheint, bei intensiv gefärbten Präparaten, von dem Farbstoff der umgebenden Matrix leicht angefärbt (vgl. Fig. 8a). Diese von v. Leyden (65), Podwyssotzki (51), Feinberg (18)

u. A. betonte morphologische Aehnlichkeit mit den Zelleinschlüssen im Carcinom ist aber bei genauerem Zusehen doch nur eine sehr oberflächliche und scheinbare und verliert ihre Bedeutung ganz bei sorgfältiger Prüfung des in seinen einzelnen Entwicklungsstadien vollkommen gleichförmigen Pflanzenparasiten und den in ihrer Form, ihrer Grösse, ihrem Vorkommen und sonstigen Verhalten so ausserordentlich wechsellvollen Gebilden in Carcinomzellen.

Von einer weitgehenden Symbiose zwischen Wirthszelle und Parasit, wie wir sie unbedingt für einen intracellulären Krebserreger voraussetzen müssten, kann bei der Kohlhernie unseres Erachtens keine Rede sein. Wir sehen wohl, dass der Parasit, sei es durch chemische (toxische) oder, was nicht unwahrscheinlich ist, auch durch rein mechanische Reize die Wurzelzellen zur Wucherung anregt; die letztere kommt aber mit dem Abschluss des complicirten Entwicklungscyclus des Parasiten unmittelbar zum Stillstand, und die ganze Geschwulstbildung ist schliesslich nichts anderes als ein Brutnest unzähliger Parasiten, sie verfällt der Fäulniss. Niemand kann bei persönlicher Orientirung über die Kohlhernie die Ueberzeugung gewinnen, dass es sich hierbei um ein echtes, malignes Neoplasma handle. Wo bleibt die atypische unbegrenzte Wucherung einer bestimmten Zellart, wo die Metastasenbildung? Nichts von alledem, was einzig und allein die bösartigen Geschwülste des Menschen und der höheren Thiere charakterisirt, wohl aber alles das, was charakteristisch für eine echte Infection ist: eine hohe Infectiosität des Processes, eine mehr oder weniger lebhafte Gewebsproliferation und Gewebsnekrose, schliesslich eine sehr bedeutende Vermehrung des Infectionserregers. Wollten wir einen Vergleich ziehen zwischen dieser Pflanzenkrankheit und gewissen Infectionsgeschwülsten von Mensch und Thier, so liesse sich vielleicht die Actinomykose nennen, die häufig mit einer sehr lebhaften Gewebsproliferation einhergeht, weshalb sie ja auch früher den Sarkomen zugerechnet wurde.

Was der Botaniker unter Pflanzenkrebs versteht, hat mit der Krebserkrankung des Menschen und der Thiere nichts gemein. Dasselbe gilt mutatis mutandis von der Kohlhernie, worauf jüngst auch Tuboeuf ausdrücklich hingewiesen hat. Es ist überhaupt ein Irrthum, das Carcinom mit Geschwulstbildungen aus dem Pflanzenreiche vergleichen zu wollen. Die Pflanze besitzt nur einen einzigen morphologischen Typus der Reaction, sie antwortet auf jeden Reiz, mag er parasitischer, chemischer oder traumatischer Natur sein, stets in qualitativ gleicher Weise. Eine entzündliche Reaction im Sinne des thierischen Entzündungsprocesses existirt im Pflanzenreiche überhaupt

nicht, und mithin ist eine Unterscheidung zwischen echter Geschwulstbildung und entzündlicher Gewebsneubildung bei der Pflanze a priori ein Ding der Unmöglichkeit. Die Galläpfelbildung, die Maserung u. A. lässt sich vielleicht mit actinomykotischen Wucherungen, Lepraknoten u. dgl. vergleichen, niemals aber mit echter Carcinombildung. Die Krebs-erkrankung von Mensch und Thier ist ein ohne Analogie im Pflanzenreich dastehender pathologischer Process.

Dem von v. Leyden, Podwyssotzki, Feinberg u. A. gezogenen Vergleiche zwischen den Zelleinschlüssen im Carcinom und einem Parasiten thierischer Natur stehen andere Vergleiche, z. B. auch solche mit Parasiten pflanzlicher Natur gegenüber. So bunt die Darstellung der gleichartigen Zelleinschlüsse, so mannigfaltig ihre biologische Deutung. Während die einen sie für Coccidien, Amöben oder Sporozoen erklären, sehen andere in ganz denselben Gebilden Blastomyceten, Saccharomyceten u. a. m. Bezeichnend für die Willkür in der Deutung jener Zelleinschlüsse sind die darauf bezüglichen Angaben in den neueren Arbeiten, von denen einige hier erwähnt seien. Während Plimmer (49) sich für eine Protozoennatur seiner Körperchen nicht entscheiden kann, sie vielmehr zu den Saccharomyceten zählen möchte, ist Gaylord (22) in seiner Nachprüfung der Plimmer'schen Befunde mehr geneigt, dieselben als Protozoen zu deuten. Sanfelice (58) meint in einer seiner früheren Arbeiten, „dass in der That alle Beobachter die wahren Parasiten der bösartigen Geschwülste gesehen haben, dass aber alle bei der Einreihung derselben in das Reich der Organismen Irrthümer begangen haben. Von der falschen vorgefassten Meinung, dass es sich um Sporozoen handle, geleitet, haben sie sich bemüht, aus den verschiedenen Formen und manchmal sogar auch aus den in Degeneration begriffenen Gewebselementen jene Entwicklungsstadien herauszufinden, welche am meisten den Coccidien gleichen. Das Studium der übrigen Formen und zwar ganz besonders der in Reproduction begriffenen, die sie zur Erkenntniss der wahren Natur der gefundenen Parasiten hätte führen können, haben sie ganz vernachlässigt“ (S. 56). . . „Sie wussten eben überhaupt nicht, dass es pathogene Blastomyceten giebt, und ebensowenig hatten sie eine Ahnung davon, wie die Blastomyceten innerhalb der Gewebe aussehen“ (S. 51). Auch in seiner erst kürzlich erschienenen Publication hat Sanfelice (59) wieder energisch der Blastomycetentheorie das Wort geredet, obwohl seine Abbildungen keinen Zweifel darüber lassen, dass er in der Hauptsache dieselben Gebilde wie Plimmer meint.

Die von Soudakewitsch aus Pasteur's Institut mitgetheilten

und bis in Details mit den Plimmer'schen Angaben und Abbildungen übereinstimmenden Zelleinschlüsse hat Metschnikoff seiner Zeit wohl in Folge einer ungentügenden Orientirung, als unzweifelhafte „Coccidien“ angesprochen. v. Leyden tritt mehr für eine Auffassung seiner Befunde als Protozoen ein; Blastomyceten sind ihm unwahrscheinlich, „da solche nur zwischen den Zellen zu liegen pflegen, nicht innerhalb der Zelle, und doch können es kaum andere als intracelluläre Parasiten sein, welche das Carcinom bewirken, indem sie das Wachsthum von Zellen, die lebhaft Kernbildung in denselben und schliesslich den Zerfall hervorrufen“ (S. 9). Eingehend beschäftigt sich Feinberg mit der Deutung seiner vermeintlichen Organismen, und er giebt von vornherein zu, dass „dieselbe eben so leicht in der einen, wie schwierig in der anderen Beziehung“ ist; „denn dass dieselben sich von den Zellen, Kernen wie Kernfiguren enthaltenden Einschlüssen durch die angegebenen Momente gänzlich differenciren, würden selbst diejenigen nach den Präparaten zugeben müssen, die als eifrige Gegner des Parasitismus des Carcinoms von vornherein gegen diese Befunde eingenommen sein werden“. „Andererseits aber“, erwähnt Feinberg (18) ausdrücklich, „habe ich in der ganzen Zoologie und Botanik keinen einzelligen Organismus gefunden, der genau dem beschriebenen Organismus gleichen würde. Trotzdem kann man ihn wohl der allgemeinen Gruppe der Protozoen unterstellen, da die angeführten Merkmale eine Berechtigung dazu geben, die, wie ich hoffen darf, auch von berufener Seite anerkannt wird. Was die specielle Einreihung betrifft, so wird es vielleicht möglich sein, diesen Organismus den Sporozoen zuzuweisen, da ich einige Präparate getroffen habe, die höchstwahrscheinlich Sporulationsformen darstellen“.

Feinberg's Erwartung, dass seine Organismen „auch von berufener Seite“ anerkannt werden dürften, hat sich nicht erfüllt. Kein Geringerer als Oscar Hertwig (31), dem Feinberg seiner Zeit seine Präparate vorgelegt hat, hat unmittelbar nach dem Erscheinen der Feinberg'schen Mittheilung in einer kurzen Notiz in der Deutschen med. Wochenschrift erklärt, dass er nicht in der Lage sei, den Feinberg'schen Folgerungen sich anzuschliessen. Nach Hertwig „spricht der Umstand, dass die kleinen Vacuolen recht selten im Schnittpräparat aufgefunden werden (gewöhnlich 1—3 in einem Gesichtsfeld) schon gerade nicht zu Gunsten der Vermuthung, dass sie die Ursache der Krebserkrankung sein könnten“. „Vor allen Dingen aber“, fährt Hertwig fort, „scheint mir weder durch die Präparate noch durch die jetzt vorliegende Mittheilung in der Deutschen medicinischen Wochenschrift der Beweis erbracht, dass die be-

schriebenen Gebilde auch wirklich „selbständige, von dem menschlichen Körper unabhängig in diesem Gewebe vorkommende Organismen“ sind. Denn die drei auf S. 187 hervorgehobenen Charakteristica scheinen mir für einen solchen Beweis nicht im entferntesten zu genügen. Die Vacuolen mit einem kleinen centralen Korn und mit der durch Orange G gefärbten Randschicht, über deren Entstehung und Bedeutung ich mir bei der Durchsicht der Präparate keine feste Meinung habe bilden können, dürfte sich vielleicht bei genauerem Studium an Stelle parasitärer Organismen doch nur als das, was der objective Befund lehrt, nämlich als Vacuolen erweisen, welche durch die Vorbehandlung des Objects und durch die dreifache Färbung der Schnitte im Gewebe künstlich hervorgerufen und schärfer abgegrenzt worden sind.“

Ist auch die Annahme, dass die Fixirung und Färbung des Objectes jene Gebilde künstlich hervorrufen, in dieser weiten Fassung nicht ganz zutreffend, da sich dieselben auch in frischem Zustande nachweisen lassen, so hat doch Hertwig die wahre Natur der vermeintlichen Parasiten ganz richtig erkannt und charakterisirt. In welchem grellen Gegensatze erscheinen gegenüber dieser natürlichen und schlichten Deutung jene hypothetischen und phantastischen Interpretationen der verschiedenen Krebsparasitenforscher! Nicht einmal darin herrscht Einigkeit, ob thierische oder pflanzliche Organismen anzunehmen sind. Sichtet man die zahlreichen Deutungsversuche, so könnte man vielleicht zwei grosse Gruppen unterscheiden: hier Protozoen (Coccidien, Sporozoen, Amöben) — dort Hefepilze (Blastomyceten, Saccharomyceten). Diejenigen, die über positive Cultivirungsversuche berichten, huldigen im Allgemeinen der letzteren Annahme (Plimmer, Leopold, Sanfelice u. v. a.). Plimmer bildet denn auch die durch Reincultivirung gewonnenen Parasiten ab und sucht ihre histologische Gleichwerthigkeit mit den Zelleinschlüssen im Carcinom zu begründen. Dass ihm dies nicht gelungen ist, ergiebt schon ein flüchtiger Blick auf seine Abbildungen und noch viel evidenter die mikroskopische Betrachtung von Originalpräparaten, deren zwei uns zur Verfügung standen: ein Schnitt durch ein mit den verimpften Organismen durchsetztes Lungengewebe und ein Schnitt von dem Omentum eines inficirten Meerschweinchens. Beide sind nach der gleichen Technik wie die Carcinompräparate fixirt und gefärbt. Aber welcher bedeutender morphologischer Unterschied besteht, abgesehen von den unverkennbaren tinctoriellen Verschiedenheiten, zwischen den Zelleinschlüssen und diesen Organismen! Es handelt sich bei letzteren augenscheinlich um nichts anderes als um Hefezellen von besonderer Grösse. Sie erscheinen rund oder oval, häufig in toto intensiv dunkel, fast schwarz

gefärbt (mit Heidenhain's Eisenhämatoxylinfärbung) oder von orangener Färbung mit einem tief dunkel gefärbten centralen Körper; ihre Grösse ist sehr wechselnd, ihre Form annähernd constant. Sie übertreffen die Zelleinschlüsse im Carcinom durchgehends um ein Mehrfaches an Grösse, finden sich daher auch nur gelegentlich intracellulär, meist ausserhalb von Zellen in ungeheurer Menge, vereinzelt liegen sie auf oder unter Zellen. Das anatomische Bild des Lungenschnittes ist lediglich das eines chronisch-entzündlichen Processes: zahlreiche Eiterkörperchen, gewucherte und losgestossene Alveolarepithelien, gefüllte Blutgefässe, verdickte Alveolarsepten u. s. w., von einer neoplastischen Zellwucherung ist hier wie in dem anderen Schnitt nirgends eine Spur erkennbar. Ja, man kann sagen, die Hefezellen übertreffen an Zahl weit die vorhandenen Gewebszellen und Eiterkörperchen. Es macht ein solches Präparat unbedingt den Eindruck eines Artefactes, entstanden durch eine künstliche Ueberflutung des Organismus mit sehr reichlichem Culturmateriale.

Alle bisher bekannten Blastomyceteninfektionen haben als gemeinsames Merkmal die enorme Anhäufung der Hefepilze in dem erkrankten Gewebe. So oft von durch Blastomyceten bedingten Gewebswucherungen berichtet wird, fehlt nie die Angabe, dass sich dieselben in grosser Zahl, theils extra-, theils intracellulär fanden; wo sie aber fehlt, war noch von jeher die Blastomycetennatur der pathologischen Producte zweifelhaft.¹⁾ Dass die Blastomycetentheorie wirklich im Stande sei, „einem grossen Theil der Resultate der geschwulstetiologischen Studien Einheitlichkeit zu geben“, wie Anna Stecksén (68) auf Grund eigener Untersuchungen und Literaturstudien folgert, davon haben wir uns ganz und gar nicht überzeugen können. Ihre pathologische Bedeutung entspricht ganz dem Charakter entzündungserregender Mikroben (Bakterien, pathogener Fadenpilze u. a.), sie rufen Entzündung, Eiterung, Abscessbildung und in grösserem oder geringerem Umfange Gewebswucherung hervor. Noch nie ist durch Blastomyceten ein echtes malignes Neoplasma mit Metastasenbildung erzeugt worden. Wenn Stecksén selbst einräumt, dass „von einer Metastasirung in dem Sinn, wie dieses Wort in Betreff menschlicher bösartiger Geschwülste gebraucht wird, hier gar keine Rede ist, die Parasiten allein, nicht in Zellen eingeschlossen, im Blut- und Lymphdrüsensystem circuliren und von da aus die entfernt von der localen Infektionsstelle liegenden Affectionen durch Reizung der dortigen Gewebe und durch Proliferation daselbst zu Wege bringen“, so

1) Vgl. die Anmerkung v. Baumgarten's über Wlaëff's in Paris demonstirte Präparate am Schlusse der Arbeit von Stecksén (a. a. O. S. 502).

spricht sie ihnen damit gerade die wichtigsten geschwulstetiologischen Momente ab.¹⁾

Was die Protozoentheorie anlangt, so kommt ihr wesentlich die Thatsache des endocellulären Parasitismus einzelliger thierischer Organismen und die Beobachtung von geschwulstähnlichen, durch Protozoen bedingten Zellwucherungen zu Stande. Solche z. Th. umfangreiche Zellproliferationen haben aber von jeher einen durchaus gutartigen Charakter gezeigt, insofern es nie zu einer Metastasenbildung nach Art maligner Neoplasmen oder zu atypischen Wucherungen mit Substitution des umgebenden Parenchyms kommt. Dabei möchten wir noch auf eine weitere, unseres Erachtens viel zu wenig in Betracht gezogene Eigenthümlichkeit aller durch Protozoen hervorgerufenen Prozesse kurz hinweisen, nämlich die Thatsache, dass bei allen Protozoenerkrankungen regelmässig die betreffenden Organismen in grosser Menge vorhanden sind; es sei hier nur an die Gallengangswucherungen bei der Coccidienkrankheit des Kaninchens erinnert, wo sich die Parasiten stets in grösserer Anzahl finden. Um wieviel reichlicher müssten wir — wenn überhaupt ein derartiger Vergleich zulässig ist — solche Organismen in den lebhaft proliferirenden Carcinomzellen erwarten, wenn intracelluläre Protozoen die Ursache des Krebses sein sollten! Mag vielleicht auch die Krebserkrankung einem infectiösen Agens ihre Entstehung verdanken, — die Blastomyceten wie die Protozoenforschung hat uns bis zu dem heutigen Tage nicht die geringsten Wahrscheinlichkeitsbeweise für diese Annahme geliefert.

Vergegenwärtigen wir uns nun noch einmal die in neuerer Zeit mitgetheilten Befunde von angeblichen Krebsparasiten, so können wir uns der Thatsache nicht verschliessen, dass bei kritischer Sichtung ihre Fülle auf ein recht geringes Maass zusammenschrumpft. Sind es doch fast ausschliesslich immer wieder die bereits von Thoma, Foà, Soudakewitsch, Plimmer und anderen früheren Autoren beschriebenen Zelleinschlüsse, die noch heute nicht ihre Rolle ausgespielt haben und von neueren Autoren, unter mangelhafter Berücksichtigung

1) Nach Abschluss dieser Arbeit erschienen Sternberg's (69 a) experimentelle Untersuchungen über pathogene Hefen. Auf Grund seiner sehr eingehenden Experimente mit den wichtigsten pathogenen Blastomyceten kommt Sternberg zu folgendem, unsere Anschauungen bestätigendem Ergebniss: „Für die von zahlreichen Autoren vertretene Anschauung, dass pathogene Hefen echte Tumoren im Thierkörper erzeugen könnten, ergaben unsere Versuche keinen Anhaltspunkt.“ (p. 96). „Es ist also durch die bakteriologische Untersuchung maligner Tumoren ebensowenig wie durch die histologischen oder experimentellen Untersuchungen der Nachweis gelungen, dass Hefen die Erreger maligner Geschwülste sind“ (p. 101).

der einschlägigen Literatur und in Folge Anwendung neuer Fixirungs- und Färbungsmethoden immer wieder als besondere, neu entdeckte Parasiten beschrieben werden. Weder Plimmer noch v. Leyden oder Feinberg thun der früheren Arbeiten Erwähnung, kein Wunder, wenn sie ihre Befunde als neue Entdeckungen betrachten. Die Möglichkeit, dass es sich bei solchen Beobachtungen auch um Befunde nicht parasitärer Natur handeln könne, wird nur oberflächlich erwogen bez. bei ihrer Unbequemlichkeit negirt. „Auf eine Verwechslung mit Degenerationsformen in dem Krebsgewebe brauche ich nach dem Vorhergesagten wohl nicht einzugehen“ — diese von Feinberg (18) an den Schluss der Beschreibung seiner Parasiten gesetzte Anmerkung ist bezeichnend für die moderne „vorurtheilsfreie“ Krebsparasitenforschung. In der aprioristischen Annahme eines parasitären Ursprungs des Carcinoms haben sich zahlreiche Forscher über die einfachsten, aber unumgänglichsten Grundsätze exacter Forschungsarbeit hinweggesetzt. Wäre die Wissenschaft im Besitze einer sicheren Kenntniss von den verschiedenen Degenerationerscheinungen in den Zellen normaler und pathologischer Gewebe, so würden schon längst solche irrige Speculationen den Boden verloren haben. Augenscheinlich aber herrscht noch heutigen Tages eine grosse Unklarheit über die mannigfaltigen Formen von Degeneration im Zellprotoplasma und Zellkern.

Am Schlusse dieser Arbeit spreche ich meinem hochverehrten Chef und Lehrer, Herrn Geheimrath Prof. Dr. Marchand, für die vielfache Anregung und Förderung meiner pathologisch-anatomischen Thätigkeit und speciell dieser Untersuchungen meinen ehrerbietigsten Dank aus. Auch Herrn Prosector Prof. Dr. Saxer gebührt für manchen freundlichen Rath mein besonderer Dank.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel IV u. V.

(Figur 4 A und B hat Herr Geheimrath Marchand freundlichst selbst gezeichnet, die übrigen Zeichnungen sind von Frau E. Geisberg angefertigt worden.)

Fig. 1. Carcinoma mammae, Hermann'sche Fixirung. Schnittdicke 3 μ . Färbung mit Methylenblau und Magentaroth. Zellcomplex mit zahlreichen Einschlüssen in verschiedenen Entwicklungsstadien. Zeiss, Oelimmersion $\frac{1}{12}$ Oc. 3. a = typische Plimmer'sche Körperchen, bei b deren 5 in einer Zelle. Bei c eine scharf conturirte grosse Vacuole ohne centrales Korn, rechts davon zwei kleinere ähnliche Formen. d = ein ziemlich diffus und intensiv gefärbtes Plimmer'sches Körperchen. Bei e ein Plimmer'sches Körperchen, an dessen Innenfläche sich unregelmässige faserige Massen finden und dessen centrales Korn stäbchenförmig ausgezogen erscheint. Bei f Altmann'sche Zellgranula, von gleichem Färbungsver-

halten wie die centralen Körner der Plimmer'schen Gebilde. g = ein stark ausgedehntes, die benachbarten Zellen verdrängendes Plimmer'sches Körperchen mit körnigem und fädigem Inhalt, die peripheren Conturen scharf. h = ein Plimmer'sches Körperchen, dessen Contur an der Innenfläche deutlich faserig erscheint.

- Fig. 2.** Zwei Acini einer Mamma, an deren unterem äusserem Quadranten sich ein umschriebenes, zellreiches Carcinom befand. Die beiden Acini entstammen dem makroskopisch anscheinend noch normalen Parenchym. Mikroskopisch zeigen sie sich augenscheinlich etwas gewuchert, in ihrer Nachbarschaft finden sich mehrere normale Drüsenschläuche. Fast jede Zelle der gewucherten Schläuche enthält ein oder mehrere typische Plimmer'sche Körperchen, doch sind dieselben durchschnittlich kleiner als im vorigen Präparat. Bei a ein Plimmer'sches Körperchen mit 3 centralen Körnern, bei b nur matt conturierte Plimmer'sche Körperchen ohne centrales Korn. Zeiss, Oelimmersion $\frac{1}{12}$ Oc. 3. Schnittdicke $2,5 \mu$.
- Fig. 3.** Zellecomplex aus demselben Mammacarcinom wie Fig. 1. Zahlreiche typische Plimmer'sche Körperchen. Daneben solche mit schwachen Conturen und ohne centrales Korn. Bei a ein sehr grosses Plimmer'sches Körperchen mit scharfen Conturen und eigenthümlichen, theils central theils peripher gelegenen Körnern, von denen die beiden grössten durch ihre Doppelfärbung auffallen: ihr Centrum ist dunkelroth, ihre Peripherie hellroth gefärbt. Bei b ein grosses, unregelmässig gestaltetes Plimmer'sches Körperchen, mit einigen sehr kleinen centralen Körnern und etwas feinfaserigem Inhalt. Zeiss, Oelimmersion $\frac{1}{12}$ Oc. 3.
- Fig. 4.** Zellen aus den in Fig. 2 abgebildeten Drüsencacini. Bei a erster Anfang der Entwicklung eines Plimmer'schen Körperchens nahe dem Zellkern. b = ein etwas weiteres Stadium der Entwicklung mit bereits schärfer hervortretenden peripheren Conturen. Der Zellkern erscheint leicht eingebuchtet. Bei c (Fig. 4B) ein bereits mit einem centralen Korn ausgestattetes Plimmer'sches Körperchen. Das centrale Korn erscheint noch verhältnissmässig matt gefärbt. Zeiss, Apochromat 2 mm. Compensationsocular 12.
- Fig. 5.** Zelle aus einem Rectumcarcinom. Ein grosses Plimmer'sches Körperchen, dessen periphere Conturen an der Innenseite fast in ganzem Umfange mit feinen Fasern und Flocken besetzt sind, die sich bis zu dem etwas nach links von der Mitte gelegenen, grossen, ebenfalls sehr rauhen, wie ausgefasert erscheinenden Korn fortsetzen. Der Zellkern ist beiseite gedrängt. Zeiss, Oelimmersion $\frac{1}{12}$ Oc. 3.
- Fig. 6.** Zelle aus einem Mammacarcinom mit einem sehr grossen Plimmer'schen Körperchen, das den Zellkern zum Theil verdeckt. Dasselbe enthält ein grosses, unregelmässiges Korn und erscheint ungleichmässig, z. Th. tiefdunkel gefärbt. Im Innern des Plimmer'schen Körperchens finden sich zahlreiche feinste Fädchen und Körnchen, besonders reichlich an der Peripherie. Zeiss, Oelimmersion $\frac{1}{12}$ Oc. 3.
- Fig. 7.** Zelle aus einem kleinen Bronchus bei gummoser Pneumonie eines todtgeborenen syphilitischen Kindes. Eine den Plimmer'schen Körperchen sehr ähnliche Vacuole mit deutlichen peripheren, nach innen etwas zackigen Conturen und einem unregelmässig sternförmigen Inhalt. Zeiss, Oelimmersion $\frac{1}{12}$ Oc. 3.
- Fig. 8.** Plasmodiophora brassicae in Zellen einer Kohlwurzel. Zellen sehr stark erweitert, mit zahlreichen Parasiten erfüllt. a = Myxamöbenstadium, besonders auffällig im Vergleich mit den Zelleinschlüssen im Carcinom erscheint die Gleichförmigkeit des Parasiten in seinen einzelnen Entwicklungsstadien. b = Sporenstadium. Zeiss, Oelimmersion $\frac{1}{12}$ Oc. 2.
- Fig. 9.** Theil eines Drüsenschlauches aus einem Mammaadenom einer 22jährigen Frau. In einzelnen der hohen cylindrischen Zellen finden sich Vacuolen von ganz ähnlichem Aussehen wie die Plimmer'schen Körperchen. Zeiss, Oelimmersion $\frac{1}{12}$ Oc. 3.

Fig. 10. Zellcomplex aus einem Mammacarcinom. Degenerationsstadien der Plimmer'schen Körperchen. Bei a annähernd typische Plimmer'sche Körperchen. b = starke Ausdehnung eines Plimmer'schen Körperchens mit Verdrängung des Zellkerns nach der Peripherie der Zelle. Das charakteristische centrale Körnchen ist nur noch angedeutet, dagegen finden sich im Innern zahlreiche feinste Fädchen und Gerinnsel. c = eine grosse, unregelmässige, aus einem Plimmer'schen Körperchen hervorgegangene, fast die ganze Zelle ausfüllende Vacuole mit fädigem und körnigem Inhalt.

Fig. 11. a = eine sehr umfangreiche, aus einem Plimmer'schen Körperchen entstandene Vacuole mit zahlreichen Gerinnseln und mehreren unregelmässig begrenzten Körnern im Innern. Die diese Vacuole einschliessenden Zellen erscheinen etwas comprimirt und mehr oder minder radiär gestellt. b = ein grosses unregelmässiges Plimmer'sches Körperchen mit zahlreichen feinen und zwei sehr grossen Körnern im Innern, welche letztere im Centrum intensiv dunkel gefärbt erscheinen. c = ein fast die ganze Zelle ausfüllendes degenerirtes Plimmer'sches Körperchen. Der Zellkern ist stark comprimirt und peripherwärts gedrängt.

Literatur.

In diesem Literaturverzeichnis sind hauptsächlich die neuesten einschlägigen Publicationen aufgeführt, ältere Arbeiten nur in so weit, als sie für die vorliegenden Untersuchungen besonders in Betracht kamen. Im Uebrigen ist auf die umfassende Literaturzusammenstellung von Behla zu verweisen.

- 1) Adami, J. G., An adress on the causation of cancerous and other new growths. The British medical Journal March 16th 1901.
- 2) Adamkiewicz, A., Ist der Krebs heilbar? Berliner klin. Wochenschrift XXXVIII. S. 629. 1901.
- 3) Aschoff, A., Verbreitung des Carcinoms in Berlin. Klinisches Jahrb. VIII. 3. S. 337. 1902.
- 4) Behla, R., Ueber Cancer à deux. Deutsche med. Wochenschr. XXVII. 1901.
- 5) Behla, R., Die Carcinomliteratur. Eine Zusammenstellung der in- und ausländischen Krebschriften bis 1900. A. Schoetz, Berlin 1901.
- 6) Bericht über die vom Comité für Krebsforschung am 15. October 1900 erhobene Sammelforschung. I. Ergänzungsband vom klin. Jahrb. G. Fischer, Jena 1902.
- 7) Binaghi, R., Ueber das Vorkommen von Blastomyceten in den Epitheliomen und ihre parasitäre Bedeutung. Zeitschr. f. Hygiene und Infectionskrankh. XXIII. S. 253. 1896.
- 8) Borrel, A., Les théories parasitaires du cancer. Annales de l'Institut Pasteur. LV. p. 49. 1901.
- 9) Bosc, F. J., Les maladies à sporozoaires. La variole, la vaccine, la clavelée (variole du mouton), le cancer. Archive de méd. expérimentale. XIII. p. 233. 1901.
- 10) Burchhardt, E., Ueber ein Coccidium im Schleimkrebs des Menschen und seine Dauersporocyste. Virchow's Archiv CXXXI. S. 121. 1893.
- 11) Burkhardt, L., Das Verhalten der Altmann'schen Granula in Zellen maligner Tumoren und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre. Archiv für klin. Chirurgie LXV. 1. S. 135. 1901.
- 12) Busse, O., Ueber parasitäre Zelleinschlüsse und ihre Züchtung. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. XVI. S. 175. 1894.
- 13) Busse, O., Ueber Saccharomycosis hominis. Virch. Archiv CXL. S. 23. 1895.

- 14) Disselhorst, Histogenetisches und Vergleichendes über Geschwülste. Münchn. med. Wochenschr. IXL. 8. S. 311. 1902.
- 15) Dofflein, F., Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger, nach biologischen Gesichtspunkten dargestellt. G. Fischer, Jena 1901.
- 16) Feinberg, Ueber Amöben und ihre Unterscheidung von Körperzellen. Fortschr. d. Med. XVII. 4. 1899.
- 17) Feinberg, Ueber den Erreger der krankhaften Auswüchse des Kohls (*Plasmodiophora brassicae* Woronin). Deutsche med. Wochenschr. XXVIII. 3. S. 43. 1902.
- 18) Feinberg, Zur Lehre des Gewebes und der Ursache der Krebsgeschwülste. Deutsche med. Wochenschr. XXVIII. 11. S. 185. 1902.
- 19) Foà, P., Ueber die Krebsparasiten. Centralbl. f. Bakteriöl. u. Parasitenk. XII. 6. S. 185. 1892.
- 20) Friedländer, G., Sarkome, Riesenzellensarkome und Plasmazellen. Arch. f. klin. Chir. LXVII. S. 202. 1902.
- 21) Fütterer, G., Ueber die Aetiologie des Carcinoms mit besonderer Berücksichtigung der Carcinome des Scrotums, der Gallenblase und des Magens. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1901.
- 22) Gaylord, H. R., The Protozoon of cancer. A preliminary report based upon three years' work in the New York State Pathological Laboratory of the University of Buffalo. The American Journal of the medical sciences. CXXI. 5. p. 503. May 1901.
- 23) Gebele, H., Zur Statistik der Brustdrüsengeschwülste. Beiträge zur klin. Chirurgie. XXIX. S. 167. 1901.
- 24) Guleke, N., Beitrag zur Statistik des Mammacarcinoms. Zusammenstellung der in der Klinik E. von Bergmann's in den Jahren 1882—1899 zur Beobachtung gelangten Fälle von Mammacarcinom. Arch. f. klin. Chirurgie LXIV. S. 530. 1901.
- 25) v. Hansemann, D., Kritische Bemerkungen über die Aetiologie der Carcinome. Berliner klin. Wochenschr. XXXI. S. 11. 1894.
- 26) v. Hansemann, D., Ueber die parasitäre Aetiologie des Carcinoms. Deutsche med. Wochenschr. XXVIII. 3. S. 44. 1901.
- 27) v. Hansemann, D., Ueber die parasitäre Aetiologie des Carcinoms. Bemerkungen in der Discussion der Herren Alex. Katz und Ribbert in Nr. 50 dieser Wochenschr. Deutsche medic. Wochenschr. XXVIII. 3. 1902.
- 28) v. Hansemann, D., Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. 2. Aufl. A. Hirschwald, Berlin 1902.
- 29) v. Hartig, R., Lehrbuch der Pflanzenkrankheiten. III. Aufl. Krebs. S. 101. J. Springer, Berlin 1900.
- 30) Hegar, Zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. III. S. 344. 1900.
- 31) Hertwig, O., Ueber die Ursache der Krebsgeschwülste. Bemerkungen zu der Mittheilung des Herrn Dr. Feinberg. Deutsche med. Wochenschr. XXVIII. 13. S. 221. 1902.
- 32) Janowski, J., Zur Frage des Lippenkrebses. Klinisches und statistisches Material aus dem Krankenhause und Ambulatorium Kaiser Nicolai II. (Kiew). Arch. f. klin. Chirurgie. LXV. S. 329. 1902.
- 33) Karg, Ueber das Carcinom. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. XXXIV. 1892.
- 34) Katz, A., Zur parasitären Aetiologie des Carcinoms. Deutsche med. Wochenschrift. XXVII. 50. S. 876. 1901.

- 35) Kürsteiner, W., Beiträge zur pathologischen Anatomie der Papillome und papillomatösen Krebse von Harnblase und Uterus. Virch. Arch. CXXX. S. 463. 1892.
- 36) Leopold, Untersuchungen zur Aetiologie des Carcinoms und über die pathogenen Blastomyceten. Archiv f. Gynäkol. LXI. 1.
- 37) v. Leyden, E., Zur Aetiologie des Carcinoms. Zeitschrift f. klin. Med. XLIII. S. 1. 1901.
- 38) Liebert, W., Zur Frage des peripheren Wachstums der Carcinome. Beiträge zur klin. Chirurgie. XXIX. S. 35. 1901.
- 39) Loeb, L., Ueber Transplantation eines Sarkoms der Thyreoidea bei einer weissen Ratte. Virchow's Archiv. CLXVII. 2. S. 175. 1902.
- 40) Marnoch, J., A contribution to the pathogenesis of cancer. The Lancet. 1901. July 6. p. 6.
- 41) Nawaschin, S., Beobachtungen über den feineren Bau und die Umwandlungen von Plasmodiophora brassicae Woron. im Laufe ihres intracellulären Lebens. Flora 1899. p. 404—427.
- 42) Nichols, First Annual Report of work on the etiology of cancer (First annual report of the cancer committee. Boston 1900).
- 43) Nils Sjöbring, Ueber Krebsparasiten. Arch. f. klin. Chirurgie. LXV. 1. S. 93. 1901.
- 44) Park, R., The nature of the cancerous process. Buffalo med. journal. July 1901. Ref. Centralbl. f. Chirurgie. XXXXVIII. 12. p. 1004. 1901.
- 45) Pelagatti, M., Blastomyceten und hyaline Degeneration. Virchow's Archiv. CL. S. 247. 1897.
- 46) Petersen, W., Beiträge zur Lehre vom Carcinom. I. Ueber Aufbau, Wachstum und Histogenese der Hautcarcinome. Beitr. z. klin. Chirurgie. XXXII. 2. S. 543. 1902.
- 47) Pianese, G., Beitrag zur Histologie und Aetiologie des Carcinoms. Histologische und experimentelle Untersuchungen. I. Supplementheft in Ziegler's Beiträgen zur patholog. Anat. u. allg. Pathol. Fischer, Jena 1896.
- 48) Pianese, Giuseppe, Ueber ein Protozoon des Meerschweinchens. Zeitschr. f. Hygiene u. Infectiouskrankh. XXXVI. 3. p. 350. 1901.
- 49) Plimmer, H. G., On the aetiology and histology of cancer. The Practitioner. Special Cancer Number. LXII. 4. p. 430. April 1899.
- 50) Podwyssozki, W. und J. Sawtschenko, Ueber Parasitismus bei Carcinomen nebst Beschreibung einiger in den Carcinomgeschwülsten schmarotzenden Sporozoen. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. XI. S. 493, 532 und 559. 1892.
- 51) Podwyssozki, W., Myxomyceten resp. Plasmodiophora brassicae Wor. als Erreger der Geschwülste bei Thieren. (Vorläufige Mittheilung.) Centralbl. f. Bakteriolog. u. Parasitenk. XXVII. 3. S. 97. 1900.
- 52) Pupovak, D., Zur Casuistik der Penissarkome. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. LVIII. S. 586. 1901.
- 53) Ribbert, H., Ueber Einschlüsse im Epithel bei Carcinomen. Deutsche med. Wochenschr. XVII. S. 1179. 1891.
- 54) Ribbert, H., Ueber die parasitäre Natur des Carcinoms. Deutsche med. Wochenschr. XXVII. 47. S. 811. 1901.
- 55) Ritter, C., Die Aetiologie des Carcinoms und Sarkoms auf Grund der pathologischen Forschung. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. LX. S. 161. 1901.

- 56) Ruffer and Plimmer, Parasitic Protozoa in cancerous tumours. Journal of Pathology. I, 1892 and II, 1893.
- 57) Ruffer and Walker, Preliminary note on some parasitic protozoa found in cancerous tumours. Brit. med. Journ. II. 16. July 1892.
- 58) Sanfelice, F., Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. XXI. S. 32. 1896.
- 59) Sanfelice, F., Zelleinschlüsse, Zellentartungen und endocelluläre Parasiten bei bösartigen Geschwülsten. Mit 2 Tafeln. Centralbl. f. Bakteriöl. und Parasitenk. XXXI. 6. S. 254. 1902.
- 60) Sawtschenko, J., Weitere Untersuchungen über schmarotzende Sporozoen in den Krebsgeschwülsten. Centralbl. f. Bakteriöl. u. Parasitenk. XII. S. 17. 1892.
- 61) Schneidemühl, G., Die Protozoen als Krankheitserreger des Menschen und der Hausthiere. W. Engelmann, Leipzig 1898.
- 62) Schüller, M., Beitrag zur Aetiologie der Geschwülste. Centralbl. für Bakteriöl. u. Parasitenk. XXVII. S. 511. 1900.
- 63) Schüller, M., Beitrag zur Kenntniss der Syphilisaetiologie. Centralblatt für Bakteriöl. u. Parasitenk. XXVII. S. 51. 1900.
- 64) Schüller, M., Die Parasiten im Krebs und Sarkom des Menschen. G. Fischer, Jena 1901.
- 65) Schüller, M., Zur parasitären Entstehung von Krebs und Sarkom. (Orig.-Mitth.). Centralbl. f. Chirurgie. XXIX. 8. S. 217. 1902.
- 66) Schwalbe, E., Ueber Eisen in Carcinomzellen. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. XII. 21. S. 874. 1901.
- 67) Soudakewitsch, Recherches sur le parasitisme intracellulaire et intranucléaire chez l'homme. Annales de l'Institut Pasteur. VI. 3. p. 145. 1892.
- 68) Stecksén, Anna, Studien über Curtis' Blastomycet vom geschwulstatiologischen Gesichtspunkte aus. Arbeiten a. d. Gebiete der pathol. Anat. u. Bakteriöl. a. d. pathol.-anat. Institut zu Tübingen, herausgeg. von v. Baumgarten. III. 3. S. 417. 1902.
- 69) Steinhaus, J., Ueber Carcinomeinschlüsse. Virchow's Archiv. CXXVI. S. 533. 1891.
- 69a) Sternberg, C., Experimentelle Untersuchungen über pathogene Hefen. (Beiträge z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. XXXII.)
- 70) Sticker, A., Ueber den Krebs der Thiere, insbesondere über die Empfänglichkeit der verschiedenen Hausthierarten und über die Unterschiede des Thier- und Menschenkrebses. Arch. f. klin. Chirurgie. LXV. S. 616 u. 1023.
- 71) Thoma, Parasitäre Organismen in den Epithelzellen der Carcinome. Fortschritte der Medicin. VII. 1889.
- 72) Völker, Deutsche med. Wochenschr. 1901.
- 73) v. Wasielewski, Beiträge zur Kenntniss des Vaccineerregers. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. XXXVIII. 2. S. 212. 1901.
- 74) White, Ch. P., The Pathogenesis of Tumours. The Journal of Pathology and Bacteriology. VII. p. 339. June 1901.
- 75) Williams, W. R., Uterine Tumours. Their Pathology and Treatment. London, Baillière, Tindall and Cox. 1901.
- 76) Woronin, M., Plasmodiophora brassicae, Urheber der Kohlpflanzen-Hernie. Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik. Botanik. Bd. XI. p. 548—573.
- 77) Wutzdorff, Ueber die Verbreitung der Krebskrankheit im Deutschen Reiche. Deutsche med. Wochenschr. XXVIII. 10. S. 161. 1902.