

## XVII.

**Ueber zwei von Protozoen erzeugte Pylorustumoren beim Frosch.**

(Aus dem Physiologischen Institut der kgl. Universität Breslau.)

Von Dr. W. Gebhardt.

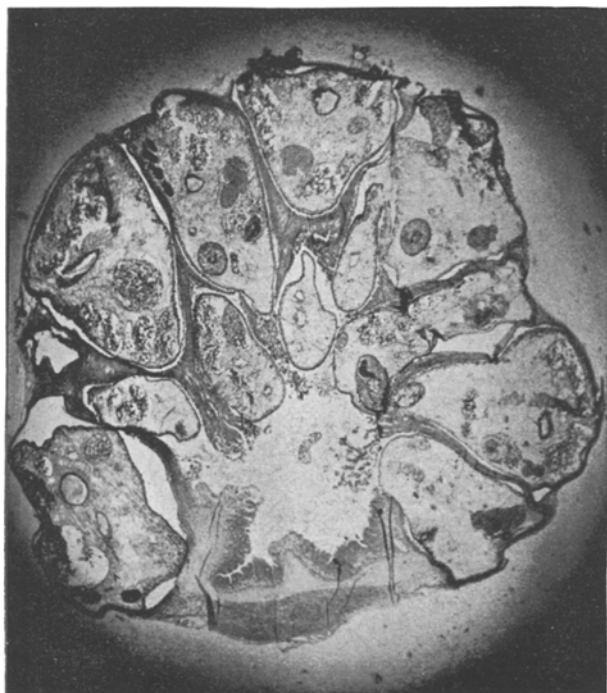
(Hierzu Taf. XVI—XVIII.)

Im Juni vorigen Jahres, mit der Vorbereitung des nachmittäglichen histologischen Kurses beschäftigt, fand ich beim Oeffnen eines soeben getödteten Frosches dessen Pylorusgegend von einem sehr augenfälligen Tumor eingenommen. Localisation und makroskopisches Aussehen schon dieser Geschwulst erschienen mir so merkwürdig, dass ich mit grosser Spannung auch bei allen übrigen Fröschen desselben Transportes auf ähnliche Erscheinungen fahndete. Wirklich gelang es mir auch, nach vergeblicher Oeffnung fast aller verfügbaren Thiere, bei einem der letzten eine ganz ähnliche pathologische Veränderung anzutreffen. Da in unserem Institut der überwiegenden Mehrzahl nach *Rana esculenta* verwendet wird, so verdient es vielleicht Erwähnung, dass die betreffenden Thiere beide Männchen von *Rana fusca* waren, mit einer grossen Zahl anderer Frösche, grösstentheils *Ranae esculentae*, soeben vom Froschfänger eingebracht. Weder vorher, noch nachher habe ich unter vielen hunderten geöffneter Frösche jemals eine ähnliche Affection gefunden. Wenn wirklich, wie nicht allzu selten, geschwulstartige Bildungen vorhanden waren, so handelte es sich um multiple kleine, den Eingeweiden anhaftende Bildungen, die mir in allen untersuchten Fällen mikroskopisch das Bild kleiner, mehr oder weniger lockerer, zum Theil cystischer Fibrome ergaben. In der äusseren Haut fand ich neben Geschwülsten, die diesen ganz ähnlich waren, einigemale kleine Lymphcysten, letztere sämmtlich bei *Hyla arborea*. Die beiden Tumoren bilden also mein gesammttes Material. Indessen ergab die genaue Untersuchung

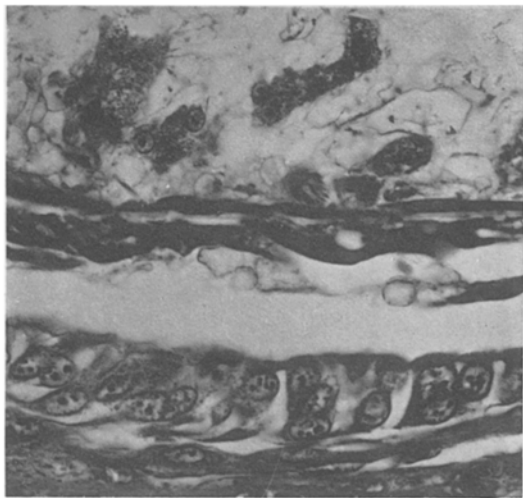
*Fig. 1.*



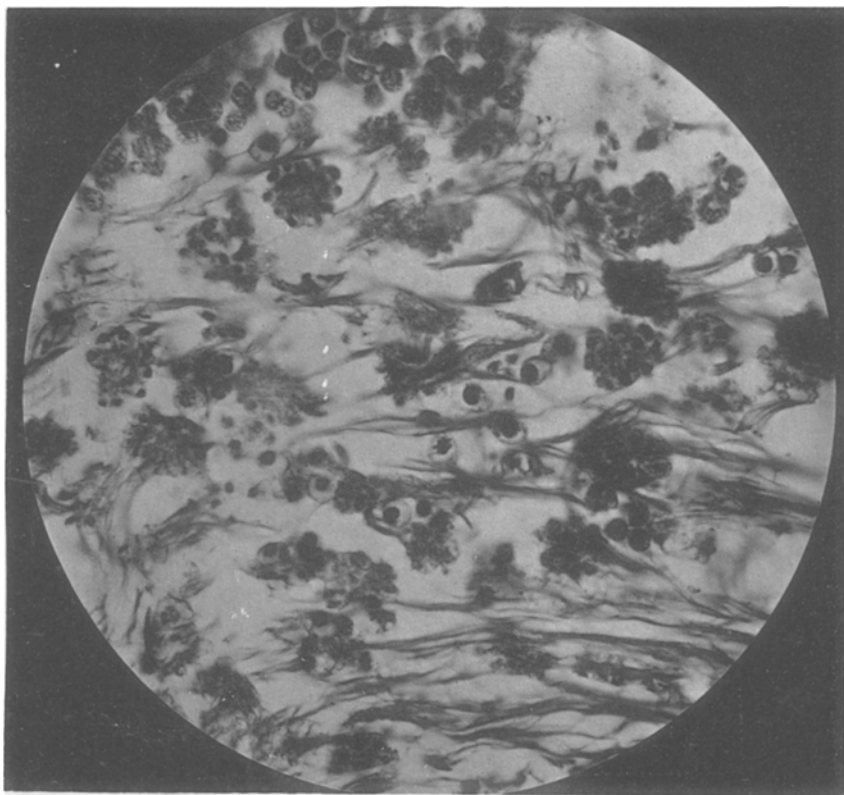
*Fig. 2.*



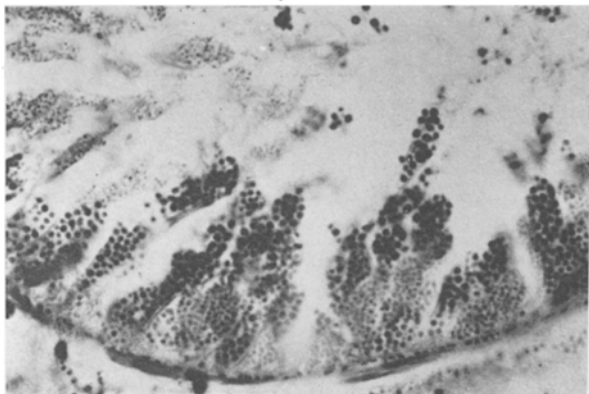
*Fig. 3.*



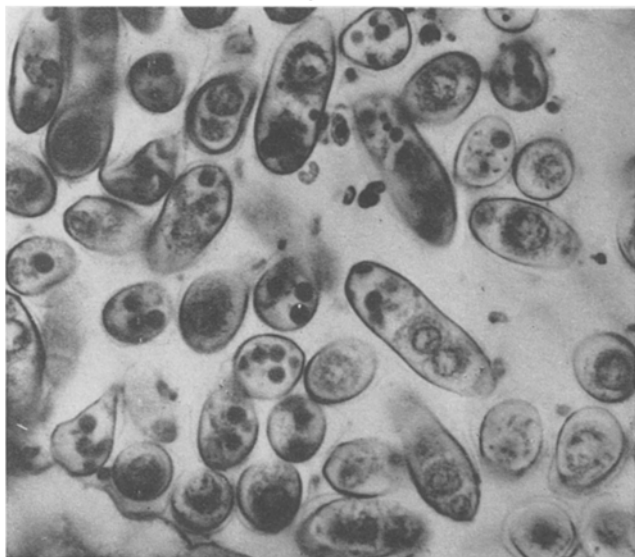
*Fig. 4.*



*Fig. 5.*



*Fig. 6.*



*Fig. 7.*



derselben so vollkommen übereinstimmende Resultate, dass ich nicht daran zweifeln kann, es handle sich um eine einigermaßen typische Affection, die man denn auch bei einmal darauf gelenkter Aufmerksamkeit ohne Zweifel in gleicher oder ähnlicher Weise wiederfinden können.

Eine sofort vorgenommene Untersuchung des frischen Materials, die unter möglichster Schonung des pathologischen Gesamtbildes stattfand, hatte mich überzeugt, dass es sich nur um zwei Fälle ganz derselben Erkrankung, und zwar einer zweifellos von ächten Protozoen veranlassten, handle. Leider musste ich es unterlassen, Infectionsversuche anzustellen, und meiner damals gerade sehr beschränkten Zeit wegen begnügte ich mich, das vorhandene Material möglichst sorgfältig und vollständig zur späteren genauen Durchuntersuchung zu conserviren.

Zur Methodik ist im Uebrigen wenig zu sagen. Nach der Untersuchung in frischem Zustande wurden die Tumoren in gewöhnlicher Weise fixirt und schliesslich in Paraffin geschnitten. Es waren hier offenbar zwei Forderungen zu erfüllen: Einmal mussten gute Uebersichtspräparate hergestellt werden, andererseits aber die Schnitte so dünn, die Färbung eine so gute sein, dass auch feinere Untersuchungen an den interessirenden Stellen angestellt, die letzteren aber auch insbesondere auf photographischem Wege abgebildet werden konnten. Eine Theilung in Uebersichtspräparate einerseits und in kleinere Partikeln zur feineren Untersuchung andererseits war nicht angängig, da es sich fortwährend darum handelte, bei stärkerer Vergrösserung gefundene Einzelheiten im Uebersichtspräparat zu localisiren, in diesem analoge Erscheinungen zu suchen und diese wiederum dann erst mit stärkeren Linsen weiter zu untersuchen. Nur auf diese Weise wurde es, in Verbindung mit der Herstellung und Untersuchung möglichst ununterbrochener Schnittreihen, ermöglicht, die zum Theil recht complicirten Erscheinungen in einen organischen Zusammenhang mit einander zu bringen. Es fielen also alle diejenigen Methoden von vornherein weg, welche verboten hätten, den Tumor als Ganzes zu behandeln. Als bestes Fixierungsmittel blieb somit Sublimat, concentrirte Lösung in physiologischer Kochsalzlösung. Darauf folgte allmählich ansteigender Alkohol, von 90 pCt. an mit Jodzusatz, Färbung im Stück, dann

wiederum ansteigender Alkohol, schliesslich Alcohol absolutus, Cedernholzöl, Paraffin. Stückfärbung wurde gewählt, um alle nachträglichen Operationen zu vermeiden, welche aus den Schnitten irgend etwas von den zahllosen kleinen Körperchen, die sie enthalten, hätten wegschwemmen können. Aus derselben Befürchtung entsprang die Nothwendigkeit, alle Schnitte auf erwärmter Unterlage einem Unterguss von Strasser'scher Klebmasse aufzulegen. Von Färbungen ergab mir die R. Heidenhain'sche Stückfärbung mit wässerigem dünnem Hämatoxylin und Kaliummonochromat weitaus die besten Resultate, und zwar, weil sie erstens an sich eine sehr schöne Protoplasmafärbung ergab, weil diese zweitens als Schwarzfärbung sich ganz ausgezeichnet für die photographische Wiedergabe eignete und weil drittens diese Methode allein im Stande war, in gewisse, sehr dichtschalige Gebilde genügend einzudringen.

Sämmtliche Abbildungen sind von mir selbst angefertigt. Die erste wurde mit gewöhnlicher Camera und Zeiss-Anastigmat f/18 von 86 mm Brennweite unter Flüssigkeit von oben bei etwa 5facher Vergrösserung aufgenommen. Alle übrigen stammen von gefärbten Schnittpräparaten und zwar, um die Identität der verschiedenen Erscheinungen wenigstens in Bezug auf den Ort unterstützen zu helfen, sämmtlich von einem und demselben Tumor. Bis auf das Uebersichtsbild der Geschwulst, zu dessen Aufnahme ich Objectiv a\* von Zeiss ohne jedes Ocular mit langem Cameraauszug benutzte, sind sie sämmtlich mit der apochromatischen homogenen Immersion 2 mm Brennw. 1,40 Apertur von Zeiss aufgenommen. Dabei bediente ich mich zur Projection des Bildes bei einer optischen Tubuslänge von 160 mm theils des als Messocular eingerichteten Compensationsoculars 6, theils des Compensationsoculars 4, des letzteren, indem ich in seinem Augenpunkt einen Steinheil'schen Gruppenantiplanet von 18,4 cm Brennweite am Stirnbrett der Camera anbrachte, des ersten, indem ich seinen Auszug so einstellte, dass der Rand des Gesichtsfeldes auf der Mattscheibe scharf und farbenfrei erschien. Es gelangte bei der ersten Aufnahme Tageslicht mit gewöhnlicher Sachs-Platte, bei allen Mikrophotogrammen Petroleumlampenlicht mit orthochromatischer Perutzplatte zur Verwendung. Lichtfilter erwiesen sich dabei als überflüssig. Als Ca-

mera fungirte dabei die grosse mikrophotographische von Zeiss. Auf keinem der Photogramme hat irgend welche Retouche Anwendung gefunden. Es findet sich daher an manchen Stellen Nicht hineingehöriges: Plattenfehler, Verunreinigungen u. s. w. Ich glaubte aber nicht, die Objectivität meiner Photogramme durch irgend eine Retouche beeinträchtigen zu sollen.

Indem ich im Folgenden die Resultate meiner Untersuchung kurz mittheile, will ich dabei insofern eine Zweitheilung eintreten lassen, als ich zunächst den reinen pathologisch-anatomischen Befund bezüglich des Aufbaues der Tumoren, dann an zweiter Stelle, zusammenhängend die ganze Entwicklung des Krankheitserregers mit ihren Beziehungen zu jenem Befund zu beschreiben gedenke, soweit ich sie habe ermitteln können.

Ich verzichte dabei auf eine jedesmalige Unterscheidung der Tumoren, da sich dieselben allen Untersuchungen gegenüber als vollständig gleichwerthig erwiesen haben.

In beiden Fällen handelt es sich um einen in der Pylorusgegend entwickelten Tumor von etwa Schlehengrösse. Die Tumoren sind fast ganz gleichgross. Der eine von ihnen ist in Fig. 1 in etwa 5maliger Vergrösserung abgebildet. Wie man sieht, ist derselbe von der Umgebung recht deutlich abgegrenzt. Die Oberfläche besteht aus einer grösseren Anzahl glatter Höcker von im Ganzen kugliger Gestalt, welche so angeordnet sind, wie die Buckeln auf einem Morgenstern, — d. h. ihre Längsaxen convergiren radienartig nach dem Centrum des Tumors, also dem Pyloruslumen, zu. Die Gegend des Mesenterialansatzes war in beiden Fällen von diesen Höckern frei und nur im Ganzen etwas vorgewölbt. In der Farbe war kein Unterschied von der Umgebung zu bemerken, überhaupt schien äusserlich die Magendarmwand durchaus intact über den Tumor hinzuziehen. Nirgends sonst waren, weder im Intestinum noch im übrigen Körper, ähnliche Tumoren oder überhaupt auffällige Veränderungen zu bemerken. Die Consistenz beider Tumoren war eine recht derbe.

Auf dem Querschnitt zeigten sich beide Tumoren makroskopisch als solide, nur vom Pyloruslumen durchbrochene Geschwülste. Eine erhebliche Stenosirung dieses Lumens war in keinem von beiden vorhanden. Jedoch zeigten sich die normaler-

weise längsverlaufenden Schleimhautfalten im Bereich des Tumors zum Theil durch unregelmässige, etwas bröckelige Höcker ersetzt. Dass auch functionell keine sehr erhebliche Störung bestand, wurde indirect durch den gut gefüllten Mastdarm, direct aber dadurch bewiesen, dass in dem freigebliebenen Lumen bei dem einen Tumor eine ganze Anzahl ein Klümpchen bildender Insectentheile steckte, die ihrer chitinigen Beschaffenheit wegen vor dem Schneiden erst entfernt werden mussten. Ueber die ganze Fläche des sonst ziemlich einfarbigen Tumors verstreut zeigten sich einzelne kleine, rostbraune,  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  mm grosse, im Ganzen rundlich contourirte Pünktchen, die sich bei näherer Untersuchung als mit bröckligem Inhalt erfüllte Hohlräume erwiesen. Wir kommen auf diesen Punkt noch später eingehender zurück.

Mehr Aufschluss über den Gesamtbau der Tumoren gewährte schon die Betrachtung eines optischen Querschnittes bei schwacher, etwa 20facher, Vergrösserung (Fig. 2). Man sieht hier, dass die Einheitlichkeit des Tumors eben nur eine scheinbare ist. Vielmehr zeigt sich, dass derselbe aus einer ganzen Anzahl von Einzeltumoren besteht, welche in Analogie zu der Stellung der oben beschriebenen äusserlich sichtbaren Höcker durchaus radiär angeordnet sind. Von einander sind dieselben durch Schleimhautfalten getrennt, die auf dem Schnitt scheinbar anastomosiren, nach dem Lumen zu aber grösstentheils freientigen. Bei stärkerer Vergrösserung erkennt man, dass dieselben fast durchweg beiderseits mit Epithel besetzt sind. Wo die Tumoren an die äussere Wand anstossen, zeigt sich letztere sehr stark verdünnt, doch ist nirgends ein wirklicher Durchbruch nach aussen zu constatiren, vielmehr selbst diese verdünnte Wand noch grösstentheils mit Epithel überzogen. Die dem Mesenterialansatz entsprechende Gegend der Wand ist vollkommen frei von Tumoren. Die Ausdehnung dieser freien Gegend beträgt etwa  $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{6}$  des ganzen Tumorumfanges. Hier ist die Muscularis dick und gut entwickelt, die Schleimhautfalten von viel geringerer Höhe als im Bereich des Tumors. Die Grösse der Tumoren ist nicht so erheblich verschieden, wie dies auf einem Schnitt scheint; es ist eben diese scheinbare Grösse sehr davon abhängig, in welcher Ausdehnung die einzelnen Tu-



moren von der Schnittebene getroffen werden. Die scheinbar kleineren, central gelegenen Tumoren entsprechen nur den leicht gestreiften Kuppen von schräg in die Schnittebene eben noch hineinragenden, im Uebrigen aber ausserhalb derselben gelegenen Tumoren. Ganz Aehnliches gilt von den scheinbaren Anastomosen der Schleimhautsepta zwischen den Geschwülsten.

Es ist nun in den vorliegenden Fällen zu Anfang recht schwer, sich über die Verbindung der Tumoren mit der Umgebung klar zu werden. Doch hilft hier das Verhalten des Oberflächenepithels auf die Spur. Auf vielen Schnitten ist jeder einzelne Tumor ringsum von einer ihm nicht angehörigen, epitheltragenden Wand, einerseits den Schleimhautfalten, andererseits der Pyloruswand, eingeschlossen. Dass solche Stellen zur Entscheidung der vorliegenden Frage nichts beitragen können, ist einleuchtend, — an ihnen besteht eben überhaupt keine Verbindung des Tumors mit der Umgebung. Man muss dann eben den Umriss des Tumors auf vielen hinter einander folgenden Schnitten verfolgen, bis dieses Verhältniss aufhört. Dabei nun kommt man, je nach der Richtung, die man eingeschlagen hat, entweder an eine Stelle, wo der Tumor frei an das Pyloruslumen angrenzt, die Epithelbedeckung zu beiden Seiten von ihm aufhört (Fig. 2) oder aber man gelangt in centrifugaler Richtung auch an eine Stelle, wo das Epithel aufhört, den Tumor ringsum von der Umgebung zu scheiden. Dies letztere ist durchweg nahe dem Boden der durch die Schleimhautsepta abgegrenzten Räume, häufig an mehreren Stellen der Fall. Diese Stellen sind also die Ausgangspunkte<sup>1)</sup> des Tumors. Damit ist jedoch noch keineswegs entschieden, ob der Tumor eine epitheliale Bildung ist, oder nicht, wie eine einfache Ueberlegung zeigt. Vielmehr ist diese Entscheidung ausschliesslich von der Untersuchung des Tumorgewebes selbst abhängig. Doch lassen sich immerhin aus diesem mehr makroskopischen Verhalten einige unterstützende Momente herausfinden. So spricht es für die Entstehung aus einem mit der Umgebung nicht fest zusammenhängenden Gewebsbestandtheil, wenn in Folge der auch bei sorgfältigster Vorpräparation nicht immer zu vermeidenden Schrumpfung an die-

<sup>1)</sup> Nicht genetisch zu verstehen.

sen Verwachsungsstellen der Tumor sich von der Umgebung abhebt, wie dies im vorliegenden Fall oft vorgekommen ist. Sind ferner mehrere getrennte Anwachsstellen vorhanden, so spricht dies bei nur einem, ihnen allen zugehörigen Tumor für eine Entwicklung in einem präformirten Hohlraum, der verschiedene Anlagen zur Vereinigung brachte. Man darf dann hoffen, in der Struktur des Tumors noch Anzeichen von dieser multiplen Entstehung anzutreffen. Wir werden unten sehen, dass solche in der That vorhanden sind. Endlich wird man aber vor allen Dingen auch suchen müssen, ob nicht irgendwo die Affection in ihren Anfängen zu finden ist, in denen die noch nicht deformirte Umgebung den Zusammenhang klarer erkennen lässt. Solche Anfänge haben sich nun in der That finden lassen und es scheint aus ihnen mit Sicherheit die Entstehung der Tumoren aus dem Epithel der Pylorusdrüsen hervorzugehen. In der That löst dieselbe auch alle bestehenden Schwierigkeiten, die sich aus der eigenthümlichen Lage der Tumoren ergeben. Wir kommen auch hierauf noch einmal zurück. So viel sei schon jetzt gesagt, dass bei dieser Entstehung die einzelnen Anlagen mit einander zu confluiren scheinen, weil sich daraus die geringen Beimengungen anderer Gewebsbestandtheile, die man in den Tumoren hier und da findet, leicht erklären lassen.

Sehen wir uns nun die Bestandtheile, welche die Tumoren aufbauen, selbst genauer an, so erkennen wir gleich eine ausserordentlich lockere Grundsubstanz, welche bei oberflächlicher Betrachtung mit ganz losem, kernfreiem Bindegewebe eine gewisse Aehnlichkeit hat. Bei einiger Aufmerksamkeit erkennt man aber bald, dass die scheinbaren Fibrillenstränge die optischen Querschnitte der Wände von allerdings sehr veränderten Zellen, oder besser Zellenbälgen sind. Die hier vorliegenden Gebilde sind nemlich ihres Inhaltes vollkommen beraubt; sie sehen wie ausgeblasen aus. Gleichzeitig ist ihr Durchmesser ausserordentlich vergrößert. Aber nicht nur die Hülle der ganzen Zelle, sondern auch die ihres Kerns ist erhalten. Dabei ist es aber dem letzteren genau so gegangen, wie der Zelle selbst; auch er sieht vollkommen leer aus und sein Balg ist annähernd im gleichen Verhältniss vergrößert. Die Ausmaasse, welche bei dieser Vergrößerung erreicht werden, sind zum Theil ganz unglaubliche:

Kerne von 60—100  $\mu$ , Zellen von 200—300  $\mu$  im Durchmesser sind keine Seltenheiten. Ganz allgemein lässt sich sagen, dass vom Tumorcenäum nach einer Peripherie zu ein Kleinerwerden der Elemente die Regel ist, so dass sich die peripherischsten wenig oder nicht von der Grösse gewöhnlicher Drüsenzellen unterscheiden. Eine bestimmte äussere Form haben diese schemenhaften Zellleichen nicht, dieselbe scheint lediglich von den statischen Verhältnissen abhängig zu sein. Dagegen lässt sich in grossen Zügen das Zusammenschmelzen multipler Anlagen zum Theil noch aus ihrer allgemeinen Anordnung ahnen. Es kommt nemlich oft an einer noch relativ jungen Verschmelzungsstelle zur Ausbildung eines radiär gerichteten, schon bei schwacher Vergrösserung dichter aussehenden Streifens inmitten des Tumors, in dem kleinere, weil ursprünglich peripherische, Elemente unter spitzem Winkel mit gewöhnlich abgeplatteten Enden auf einander treffen, so dass ein Bild entsteht, welches Aehnlichkeit hat mit den im Kielwasser eines Fahrzeugs spitzwinklig sich treffenden kleinen Wellenzügen.

Wenn ich oben sagte, dass die Zellen ihres Inhaltes vollständig beraubt seien, so bedarf diese Angabe doch einer kleinen Einschränkung insofern, als im Kern sowohl wie im Zelleib (in letzterem allerdings weit spärlicher) bisweilen unbedeutende Reste ihres früheren Inhaltes in Gestalt einiger feiner, im Kern mit kleinen Varicositäten besetzter, wenig verzweigter, rankenartiger Fäden übrig geblieben sind. Was die Struktur der Kern- und Zellhüllen selbst anbetrifft, so sind darin auch mit den stärksten Vergrösserungen weitere Einzelheiten nicht zu erkennen, wenn man von offenbaren Läsionen absieht, die sehr verbreitet sind und stellenweise das Zellgepräge ganz verwischen können. Aber auch in denjenigen Bezirken, in denen die Zellbälge gut erhalten waren, fiel durch seine Häufigkeit das Vorkommen eines einseitigen Risses in Kern und Zellmembran auf. Ich wage nicht zu entscheiden, ob dieser Riss, oder besser, dieses unregelmässige Loch, mit einem Auswandern eines Parasiten aus der leer gewordenen Zelle in irgend welchem causalen Zusammenhange steht.

Die im Vorstehenden beschriebene, in ihren wesentlichen Eigenschaften überall ziemlich gleichartige Grundsubstanz der

Tumoren, welche somit in ihrem ganzen Verhalten grosse Aehnlichkeit mit dem aufweist, was die Botaniker als Parenchym bezeichnen, erleidet nun aber mannichfache Unterbrechungen.

Einmal finden sich in ihr an ziemlich vielen Stellen Spuren heterogener Gewebe. Wenn wir uns die oben als wahrscheinlich bezeichnete Genese der Tumoren noch einmal in's Gedächtniss rufen, nemlich die Entstehung aus den Drüsenzellen mit multiplen Ausgangspunkten, so kann uns das auch gar nicht wundern. Die einzelnen Drüsen besitzen ja eben eine zum Theil aus bindegewebigen, zum Theil aus musculären Elementen bestehende äussere Hülle, in der auch nervöse Elemente und Gefässe nicht fehlen, wenn wir von accessorischen Bestandtheilen, eingewanderten Leukocyten z. B., absehen. Beim Verschmelzen der verschiedenen Anlagen wird nun der grösste Theil dieser Gewebsbestandtheile zerstört, — die Zerstörung der Scheidewände ermöglicht ja eben die Vereinigung. Die bei dieser Zerstörung wirksamen Momente, mögen dieselben nun chemischer oder rein mechanischer Natur sein, bleiben nun aber auch nach der Vereinigung bestehen und treiben die Vernichtung der Reste heterogenen Materials immer weiter, so dass wir bei den vorliegenden, meist fortgeschrittneren Stadien nur spärliche Reste und diese in voller Degeneration finden können. Die zerstörenden Momente lassen sich unschwer ahnen. Die Ausdehnung des Epithels beengt den Raum des Zwischengewebes, und beeinträchtigt auf's Schwerste damit schon rein mechanisch dessen Ernährung durch Compression der Blut- und Lymphbahnen. Ja, ich glaube annehmen zu dürfen, dass ohne jede andere, z. B. nekrotisirende Einwirkung, etwa durch besondere chemische Körper, diese Ernährungsstörungen hinreichen um den Verfall des Zwischengewebes zu erklären. Wahrscheinlich entsteht hier eine Art Wechselwirkung, indem die Ausdehnung der epithelialen Gebilde das auch sie theilweise ernährende Zwischengewebe in Verfall gerathen lässt und dadurch wieder die eigene Degeneration beschleunigt.

Die verschiedenen Elemente desselben sind nun verschieden resistent. Am leichtesten fallen die nervösen Elemente der Zerstörung anheim. Von diesen findet sich denn auch wirklich gar keine sichere Spur innerhalb der Tumoren. Ihnen zunächst in der Hinfälligkeit stehen die feinsten, nur aus Endothelröhren be-

stehenden Blut- und Lymphwege, auch sie sind nicht mehr erkennbar. Relativ viel grösseren Widerstand leisten schon glatte Muskelfasern. Sie finden sich denn auch in ziemlich zahlreichen Strängen, und zwar zum Theil in voller Degeneration. Besonders häufig kam hier auch der von R. Heidenhain zuerst beschriebene Zerfall in deutlich von einander getrennte Schollen zur Beobachtung. Im Uebrigen war die Umwandlung in Bindegewebe die Regel. Die glatte Musculatur kam aber an einzelnen Stellen der Tumoren noch in einer speciellen Gestalt zur Beobachtung, nemlich als Wandungsrest grösserer Gefässe. Solche Trümmer zeigten dann ausserordentlich deutlich die Quer- und Längszüge der Fasern. Häufig waren noch Reste früherer Thromben in Gestalt hyaliner oder locker-fibröser Massen im Innern vorhanden. Ueber einen anderen Inhalt habe ich unten noch eingehend zu berichten. An einzelnen Stellen waren die Fasern, wie mit einander verleimt, zu dicken, krustenartigen Gebilden vereinigt. Am besten war anscheinend das Bindegewebe bei der Zerstörung der Zwischenwände davongekommen. Von ihm finden sich recht zahlreiche, strangähnliche Reste und unvollständige Septen und Wände von Höhlenbildungen. Doch ist auch hier viel Degeneration in Gestalt körnigen Zerfalls zu beobachten.

Wichtiger sind die Unterbrechungen, welche das Tumorparenchym durch ein System von Hohlräumen erleidet, weil sie uns direct auf die Ursache der hier beschriebenen Veränderungen hinleiten. Die fraglichen Hohlräume unterscheidet man am besten nach der Beschaffenheit ihrer Wand; auf eine Unterscheidung nach ihrem Inhalt komme ich erst im zweiten Theil vorliegender Arbeit zu sprechen.

Eine besondere Wand ist überhaupt nur bei einem Theil der Höhlen vorhanden, bei der Mehrzahl derselben wird sie von dem Tumorparenchym selbst gebildet, welches durch locale Zerstörung zur Höhlenbildung Veranlassung gegeben hat. Diese vorgängige Zerstörung hat nicht in allen Fällen stattgefunden, denn es finden sich ebenso Cysten, deren Wand aus offenbar durch eine Art mechanischer Compression verflachten „Parenchym“-zellen gebildet wird, die somit nicht durch Auflösung, sondern durch Auseinanderdrängen der Tumorgrundsubstanz entstanden zu denken sind, falls es sich nicht hier um von Anfang an aus-

gesparte Hohlräume handelt. Ziemlich sicher ist die Entstehung aus präformirten Hohlräumen überall da, wo eine besondere, aus heterogenem Gewebe gebildete Cystenwandung besteht. Denn an allen Bestandtheilen dieser theils aus Bindegewebe, theils aus glatter Musculatur, theils aus beiden zusammen aufgebauten Wandungen finden sich reichlich Degenerationserscheinungen, hingegen keinerlei Anzeichen von Proliferationsvorgängen, so dass es sich dabei sicherlich um geschädigte, passive, nicht aber um active Gewebe handelt. Zu den von Anfang an ausgesparten Hohlräumen dürften auch die zum Theil tiefen, gangartigen Einsenkungen, die von der Oberfläche der Tumoren ausgehen, zu rechnen sein. Auf Schnitten, welche sie quer treffen, machen die Einsenkungen durchaus den Eindruck von abgeschlossenen Hohlräumen und lassen erst bei Verfolgung durch viele Schnitte ihre wahre Natur erkennen. Dabei besteht, wegen des oben erwähnten Kleinerwerdens der Grundsubstanzelemente nach der Peripherie zu, auch eine Art Scheinwandung, gebildet von scheinbar verdichteter Grundsubstanz. Genetisch dürften diese Gruben und Gänge mit dem Zusammentreffen multipler Tumoranlagen in Beziehung zu setzen sein. Recht häufig finden sich Gefässe sammt ihrer bindegewebigen Umhüllung in eigenthümliche doppeltgewandete Cysten, mit äusserer bindegewebiger und innerer musculärer Wandung, verwandelt. Diese Umwandlung betrifft immer einen ganz eng umschriebenen Bezirk der im Uebrigen durch Thrombose offenbar höheren Alters verschlossenen Gefässe. An einzelnen Theilen derselben findet man das ursprüngliche Gefäss bereits fast ganz in einen bindegewebigen Strang verwandelt.

Da im Allgemeinen bei jedem Neoplasma die Umgebung desselben sowohl passive wie active Veränderungen aufzuweisen pflegt, so verdient dieser Punkt auch hier besondere Besprechung. Die einfachsten Verhältnisse in dieser Beziehung bieten die auch hier auftretenden, rein mechanisch erklärbaren, Verdrängungserscheinungen. Eine derselben, die Verdünnung der Pyloruswand, verbunden mit weitgehender Degeneration ihrer Musculatur, haben wir bereits oben erwähnt. Die Schleimhautfalten, welche die Tumoren von einander trennen, zeigen eine im Vergleich zu den normalerweise an dieser Stelle vorhandenen eine ausserordentliche Höhenentwicklung, sind dabei aber auf dem Quer-

schnitt ausserordentlich schmal und sehen wie gewaltsam seitlich zusammengedrückt aus. Die Durchsetzung mit Leukocyten ist eine reichliche, aber nicht gerade auffällige. Dagegen zeigt, abgesehen von einem kleinen Bezirk in der Gegend des Mesenterialansatzes, das Oberflächenepithel in kleineren und grösseren, überall verstreuten Gebieten eine gewisse Schädigung. An solchen Stellen sind die Zellen zum Theil einfach plattgedrückt; besonders an den Seiten der Schleimhautsepta finden sich derartige Stellen. Diese Platttheit ist theilweise sehr auffällig: das ursprünglich hohe Cylinderepithel ist in cubisches und stellenweise fast in Plattenepithel deformirt. Auch der Kern hat seine ursprünglich sehr längliche Form und Längsachsenstellung eingebüsst, ist kuglig geworden oder ist sogar erheblich quer abgeplattet. Nicht immer sind mit der Deformation auch üble Folgen eingetreten, welche die Existenz der Zellen gefährdet haben. Doch ist immerhin in einem Theil der Zellen der Kern wie der übrige Zelleib deutlich geschädigt. Die Kernstruktur ist zum Theil sehr undeutlich geworden, der Kern färbt sich entweder ganz diffus und intensiv oder auch gar nicht mehr, erscheint bisweilen stark geschrumpft, bisweilen aber auch wie aufgequollen. Das Protoplasma des Zelleibes zeigt sich vielfach wie zerklüftet, seine Menge im Verhältniss zur Grösse des Kerns oft sehr verringert. Oft hat es sich von der Zellwand ganz zurückgezogen und umgiebt nur noch in einer schmalen Zone den Kern. Auch seine Färbbarkeit ist theils erhöht, theils vermindert. Fig. 3 zeigt links abgeplattetes und zum Theil degenerirtes, schräg geschnittenes Epithel. Stellenweise ist es zur Ausbildung eines dicken, krustenartigen Cuticularsaums, der förmlich mit Hörnern besetzt erscheint, gekommen. Sieht man derartig veränderte Epithelbezirke nicht sehr genau an, so kann man sehr leicht auf die Vermuthung parasitären Inhalts kommen, namentlich dann, wenn sie noch obendrein schräg vom Schnitt getroffen wurden, so dass man bei Undeutlichkeit der Zellwände mehrere Kerne in derselben Zelle zu sehen glaubt. Sind dann noch die Kerne, wie meist, ziemlich arg mitgenommen, so können sie recht gut mit Parasiten verwechselt werden.

Zu den Verdrängungserscheinungen und ihren Folgen möchte

ich auch die auffällige Gefässarmuth rechnen, welche in der ganzen Umgebung des Tumors auffällt.

Andererseits dürfte sich aus ihr gerade auch der grosse Mangel an entzündlicher Reaction erklären, welcher sonst bei einem so grossen und immerhin an einzelnen Stellen ulcerirten Neoplasma unverständlich wäre. Indessen fehlt eine entzündliche Reaction nicht ganz, denn einzelne kleine Bezirke in der Umgebung des Tumors zeigen sich allerdings stark von Leukocyten besetzt, ohne dass jedoch typische kleinzellige Infiltration zu Stande gekommen ist. Dagegen werden gewisse Hohlräume des Tumors, in denen es, wie wir unten sehen werden, zu einer Anhäufung von sich zersetzendem Material kommt, allmählich ganz von Leukocyten erfüllt.

Ehe ich nun zum zweiten Theil, zur Besprechung des Erregers der im Vorstehenden geschilderten Veränderungen, übergehe, halte ich es für wünschenswerth, einige Grundzüge in der Entwicklung derjenigen Protozoengruppe, welcher derselbe angehört, kurz zusammenzustellen. Es handelt sich um die als Coccidiidae in einer Unterabtheilung der Gregarinidae von Bütschli zusammengefassten, zum Theil sehr problematischen Parasiten. Sie alle haben das Gemeinsame, dass sie ihre Jugend intracellular, und zwar meist im Innern von Epithelzellen des Intestinal- oder Urogenitaltractus verleben, welche sie dabei partiell oder auch vollständig aufzehren. Nach Erlangung eines Reifestadiums schreiten sie dann zur Fortpflanzung, entweder noch innerhalb ihrer ursprünglichen Zelle oder nach activem oder passivem Verlassen derselben. Diese Fortpflanzung ist entweder mit der Bildung einer Dauerform verbunden oder verläuft ohne eine solche. Conjugationsvorgänge sind dabei noch nicht zur Beobachtung gelangt. Es ist von vornherein wahrscheinlich, dass die Dauerform zur Infection weiterer Wirthe, die andere zur Weiterinfection desselben Wirthes bestimmt ist. Nach der Pfeiffer'schen Hypothese kommen beide Arten der Fortpflanzung bei demselben Coccidium vor und sollen demnach eine Anzahl bis jetzt bekannter Formen paarweise zu einer Art zusammengehörig sein. Die Dauerform unterscheidet sich bei unserer Thiergruppe durch das Vorhandensein einer äusserst resistenten Schutzhülle, die vielleicht bei allen Formen eine



doppelte ist. Bei beiden Fortpflanzungsformen entstehen entweder zuerst Sporen, die ihrerseits in eine wechselnde Anzahl von sichel- oder wetzsteinförmigen Körperchen zerfallen, oder gleich letztere. Bei allen Theilungsvorgängen kann entweder ein Theil unbenutzt zurückbleiben (als sogenannter Restkörper), oder das gesammte Protoplasma wird zum Aufbau der Theilstücke verwendet. Von indirecter Theilung sind nur unsichere Andeutungen dabei bekannt, ja, von vielen wird die Existenz eines eigentlichen Kerns, wenigstens in gewissen Stadien, bezweifelt.

Ich beabsichtige nicht, vorliegender Arbeit ein auf die Sporozoen bezügliches Literaturverzeichniss folgen zu lassen, da ein solches von grosser Vollständigkeit erst ganz kürzlich von Labbé in einer unsere Thiergruppe behandelnden, erst zum Theil gedruckten Arbeit in den „Arch. de Zool. expér. et génér.“, 1896, erschienen ist, auf welches ich somit verweisen kann.

Bei dem hier vorliegenden Parasiten ist es mir nicht gelungen, den Infectionsvorgang selbst an den Zellen zu beobachten, jedoch konnte ich ihn unmittelbar vor und nach demselben, also an und in den Zellen, vielfach constatiren. Von vornherein war es sehr unwahrscheinlich, dass sich diese frühesten Entwicklungsstadien im eigentlichen Tumorgebiete finden würden, da sie ja im Gebiete der leeren Zellbälge ihre Existenz- und Entwicklungsbedingungen nicht gefunden hätten. (Dagegen mussten sich hier Entstehungsgebiete des inficirenden Materials befinden und wir werden unten diese Vermuthung bestätigt sehen). Nach dem oben mitgetheilten Gedankengange durfte ich hoffen, in der Umgebung des Tumors und zwar in der Tiefe der Drüsen frisch inficirtes Zellmaterial anzutreffen. Wirklich gelang es mir, in einer grossen Zahl von Drüsen, sowohl in deren Lumen, als auch innerhalb ihrer Zellen, und zwar nicht innerhalb, sondern ausserhalb des Kerns, dem sie oft dicht anlagen, kleine polymorphe Gebilde von etwa 2—6  $\mu$  Durchmesser wahrzunehmen, welche mir diesem gesuchten ersten Entwicklungsstadium meines Parasiten zu entsprechen scheinen<sup>1)</sup>. Auf den ersten Blick gleichen sie überraschend kleinsten Myxamöben. Bei genauerem Hinsehen unterschied man einen zum Theil an-

<sup>1)</sup> Ob dabei „Mehrlingsinfection“ vorkommt, kann ich nicht entscheiden. Ich habe sie nicht beobachtet.

deutungsweise granulierten, ziemlich intensiv färbbaren Protoplasmaleib und innerhalb desselben ganz constant eine rundlich begrenzte hellere Stelle, in der man stets noch ein dunkel gefärbtes Körnchen bemerken konnte. Also gelangte im Innern schon dieses sehr frühen Stadiums bereits ein Gebilde constant zur Beobachtung, dem man mindestens ein sehr bedeutendes Anrecht, als Kern angesprochen zu werden, schwer wird abstreiten können. Ich sagte oben, dass es mir nicht gelungen sei, diese Gebilde im Kern selbst wahrzunehmen; doch zweifle ich nicht, dass sie in denselben eindringen, da ich sie oft demselben dicht angeschmiegt, förmlich ihm aufgeegossen, fand und auch bei späteren Stadien ausser dem von mir als ausgeleerte Kernhülle aufgefassten Gebilde, in dem oft der jetzt gewaltig grosse Parasit sass, nie einen anderen Ueberrest in den Zellen fand, den ich vom Kern hätte herleiten können.

Ich muss nemlich gleich hier bemerken, dass ich jetzt insofern an eine Lücke in meinen Beobachtungen komme, als es mir nicht hat gelingen wollen, lückenlose Reihen von der eben inficirten bis zur gänzlich ausgeleerten Zelle aufzufinden. Ausser dem eben geschilderten Stadium des ersten Eindringens besitze ich nur Bilder, in denen der gewaltig gewachsene Parasit fast seine ganze Wohnzelle ausfüllt, wobei sein eigentlicher Sitz bald im Zellleib, bald im Kern ist. Seine morphologischen Eigenschaften sind dabei genau dieselben geblieben, nur ist jetzt sein Kern grösser und deutlicher und lässt sogar angedeutet ein Kernnetz erkennen, und das Protoplasma, im Verhältniss zum Kern viel stärker gewachsen, zeigt jetzt deutliche, feinere und gröbere, massenhafte Granula. Ein genaues Bild der Veränderungen der Zelle kann ich also nicht entwerfen, doch dürfte der ganze Vorgang einfach darin bestehen, dass der gesammte Zellinhalt von dem Parasiten allmählich aufgezehrt wird. Dass ich nur die beiden Grenzstadien dieses Aufzehrens gefunden habe, lässt sich auf zweierlei Weise erklären. Einmal könnte der ganze Vorgang sehr schnell ablaufen. Dagegen spricht verschiedenes. Erstens wäre dann die Chance sehr gross gewesen, wenigstens einige Uebergangsstadien zu finden, zweitens verträgt sich damit schwer der im Ganzen chronische Charakter der vorliegenden Erkrankung. Andererseits wäre es aber nicht unmöglich, dass die Neuinfection

gewissermaassen in einzelnen Schüben stattfände, ähnlich wie bei der Malaria, nur bedeutend langsamer. Dafür spricht besonders, dass alle beobachteten Entwicklungsstadien des Parasiten immer in grosser Menge an demselben Ort vorhanden sind, von anderen Stadien an demselben aber wenig oder nichts zu finden ist, während diese, so zu sagen in „Reincultur“, wieder anderwärts anzutreffen sind. Aehnlich erkläre ich mir den Mangel an Mitosen, welchen ich in den befallenen Gebieten zu verzeichnen habe <sup>1)</sup>. Dass es im eigentlichen Tumorgebiet daran mangelt, ist zwar selbstverständlich. Denn die leeren Zellbälge können natürlich weder Theilungs-, noch andere Lebenserscheinungen mehr zeigen. Aber auch im Gebiete der recenten Infection habe ich nur ganz vereinzelt, in inficirten Zellen gar keine Mitosen beobachten können. Indessen begegnet uns Aehnliches ja auch zuweilen in äusserst rasch wachsenden malignen Tumoren zu gewissen Zeiten trotz rapider Fixirung. — Von der Infection bis zur Ausfüllung der Zelle durch den Parasiten ist nur mässiges Wachsthum der Zelle, und zwar hauptsächlich zu Gunsten der Breitenausdehnung zu constatiren —, die kolossale Auftreibung ist also als eine postmortale Veränderung der Zellen aufzufassen, wofür auch die relative Zunahme ihrer Grösse von der Peripherie nach dem Centrum des Tumors spricht.

Wenn wir der Entwicklung des vorliegenden Parasiten bis hierher gefolgt sind, so kommen wir jetzt an einen Punkt, an dem er uns eine in diesem Stadium bei verwandten Parasiten noch nie beobachtete Erscheinung zeigt, nemlich die Fähigkeit, sich activ zu bewegen. Leider konnte ich diese, wahrscheinlich amöboiden, Bewegungen im lebenden Zustande nicht beobachten, dass sie vorhanden waren, ist aus der Vertheilung der betreffenden Stadien und aus einzelnen ihrer Stellungen, in denen sie die Fixage überraschte, mit grosser Sicherheit zu entnehmen. Was zunächst die Vertheilung angeht, so ist zu bemerken, dass das ausgewachsene amöboide Stadium sich am häufigsten in der äussersten Peripherie der Tumoren findet. Dies gilt von den einzelnen Schnitten. Fasst man die Tumoren körperlich auf, so sind es im Wesentlichen diejenigen Stellen, an denen der

<sup>1)</sup> Da ich nemlich nicht zu der Annahme hinneige, dass die Tumoren aus der Vergrösserung und nicht aus der Vermehrung der Zellen entstanden sind.

Tumor noch so zu sagen innerhalb der Schleimhaut steckt, also in beiden Fällen die wahrscheinlich jüngsten Partien, denn hier findet man neben dem Parasiten sogar zuweilen noch spärliche Reste des Zellinhalts. In diesen Gebieten schon wird der Parasit nicht selten in unzweifelhaften Bewegungsphasen angetroffen. Ich will selbst zugeben, dass Bilder unzuverlässig sind, welche den Parasiten innerhalb einer Zelle mit zahlreichen feineren und gröberen Pseudopodien versehen zeigen, selbst wenn in deren Anordnungen eine Bewegungsrichtung auf's entschiedenste ausgesprochen scheint. Wenn man aber bei einem semmelartig eingeschnürten Parasiten, der ausserhalb jeder Zelle liegt, die Einschnürung genau mit einem raumbeengenden Gegenstande zusammenfallen sieht, so kann man zwar sagen, dass derselbe aus seiner Zelle nach deren Zerstörung herausgefallen ist, ob man aber ein Herausfallen in einen so beschränkten Raum, dass der Parasit in ihm deformiert wird, wird wahrscheinlich machen können, das erlaube ich mir doch zu bezweifeln. Wenn man ferner ziemlich radiär angeordnete Züge von förmlich in Reihen hinter einander folgenden Protoplasten unter genauester Anpassung ihrer Gestalt an die räumlichen Verhältnisse nach dem Innern der Tumoren verlaufen sieht, so wird man, glaube ich, der Annahme einer activen Beweglichkeit schwer ausweichen können. Dazu kommt noch eins: In den äusseren Partien, wohin die Fixierungsflüssigkeit momentan gelangte, finden sich viele Protoplasten mit Pseudopodien, in den tieferen ist dies viel seltener der Fall. Dies erklärt sich wohl am einfachsten dadurch, dass der in jenen momentan getödtete Protoplast in diesen noch Zeit hatte, die kuglige Form, die gewöhnliche Abwehrstellung aller Protoplasten gegen Schädlichkeiten, mehr oder weniger vollkommen anzunehmen. Ob das oben erwähnte Vorkommen eines Loches in Kern und Zellhülle bei den leeren Zellen zum Entweichen der Parasiten aus ihnen in Beziehung steht, vermag ich nicht zu sagen, wollte aber der Vollständigkeit wegen daran erinnern. Endlich findet man aber die fraglichen Protoplasten auch in förmliche Klumpen vereinigt, bei denen, wenn man von der Mehrzahl der Kerne absieht, schwer eine Trennung in mehrere einzelne Gebilde zu sehen ist.

Ich halte die Existenz eines grossen amöboiden Stadiums

darum für so wichtig, weil es meiner Meinung nach das einzige ist, bei dem man vielleicht die bis jetzt vermissten Conjugationsvorgänge wird auffinden können. Denn da ja der Zweck der Conjugation die Vermischung zweier ihrer Herkunft nach möglichst verschiedener Protoplasten ist, wäre sie bei bewegungslosen, also von Anfang an neben einander aufgewachsenen Individuen ziemlich belanglos. Hierbei bemerke ich aber ausdrücklich, dass ich selbst Conjugationsvorgänge nicht habe zweifellos beobachten können, wenn auch ein Punkt, auf den ich später noch zu sprechen komme, mir für die Existenz solcher gerade im vorliegenden Falle zu sprechen scheint.

Was den Bau der eben besprochenen Protoplasten anlangt, so gleichen sie in jeder Beziehung den innerhalb von Zellen gefundenen so vollständig, dass auch schon darum kaum an der Identität beider gezweifelt werden kann. Ihre Grösse beträgt bei einigermaassen kugligen Individuen 10—15  $\mu$ , auch noch mehr, im Durchmesser. Fig. 3 zeigt den Parasiten in diesem Stadium.

Wenn man mit dem Auge dem Verlaufe der vorstehend erwähnten Protoplastenzüge folgt, so wird man gewöhnlich an eine Cyste geführt. Meist hat um dieselbe noch eine starke Anhäufung der Protoplasten stattgefunden. Man kann ziemlich häufig ein förmliches Einströmen der Protoplasten an einzelnen Stellen des Hohlraumes wahrnehmen. Etwas weiter von diesen „Eingängen“ entfernt haben die beschriebenen Gebilde plötzlich aufgehört. Auch hier scheint also ein schubweises Vorrücken stattzufinden. Denn die weiter nach dem Centrum zu allein gefundenen, sicher aus ihnen sich entwickelnden Gebilde sind local wieder scharf von ihnen getrennt. Eine Andeutung einer bevorstehenden gewaltsamen Umwälzung ist allerdings schon bei den „einwandernden“ Protoplasten zu bemerken: Sie haben anscheinend ihren Kern verloren, dafür finden sich, im Protoplasma zerstreut, ganz intensiv gefärbte, nucleolenartige Gebilde in der Anzahl von 8—15. Gleichzeitig scheint eine gewisse Auflockerung des ganzen Gebildes stattgefunden zu haben; es erscheint etwas grösser, ein Theil der ursprünglichen Granula ist verschwunden, aufgelöst, dadurch das Protoplasma durchsichtiger geworden. Von irgend einer Umhüllung ist jedoch auf keine Weise etwas zu bemerken.

Beim Vordringen nach dem Centrum trifft man, wie gesagt, ziemlich plötzlich auf andere Gebilde. Es finden sich nemlich in dem, sonst nur von spärlichen Bindegewebssträngen meist durchzogenen Hohlraum eine grosse Anzahl rosettenartiger Körper, die in ihren Dimensionen recht gut mit den oben beschriebenen Protoplasten übereinstimmen, wenn man diese Dimensionen auf die Masse und nicht auf die Oberfläche der fraglichen Körper bezieht. Denn eine Rosette sieht naturgemäss grösser aus als eine Kugel von gleicher Masse. Die erwähnten Rosetten bestehen in ihrem Centrum aus einem grossen (im Mittel  $10\ \mu$ ), im Ganzen kugligen Körper, der wie granulirt aussieht. Bei gut gelungener Färbung und guter Beleuchtung kann man jedoch an einzelnen erkennen, dass dieses granulirte Aussehen auf einer fadenknäuelähnlichen Struktur beruht. Diesem Centralkörper sind in Kugelradienrichtung selbst wieder kleine, kuglige Gebilde aufgesetzt, jedoch so, dass ein Kugelmeridian des grossen Körpers dabei eine Bevorzugung erfährt. Dadurch entsteht eben die Rosetten- und nicht die Maulbeerform. Gleichzeitig bleibt dadurch ein grosser Theil des Centralkörpers frei. Die kleinen Kugeln bestehen aus einem intensiv färbbaren Binnenkörper von theils runder, theils rundlich-unregelmässiger Gestalt und einer glashellen, strukturlosen Hülle; der Binnenkörper pflegt an dem peripherischen Pol des ganzen Gebildes anzuhafte. Sein Durchmesser beträgt  $1\frac{1}{2}$ — $5\ \mu$ , der der Hüllen schwankt in noch weiteren Grenzen. Niemals werden die letzteren von dem Binnenkörper ganz ausgefüllt. Da man ausser vollen Hüllen auch zahlreiche leere antrifft, so ist wohl, da ausserdem alle entleerten, wenn sie noch am Centralkörper festsitzen, stets am peripherischen Pol ein Loch zeigen, der Schluss berechtigt, dass der Binnenkörper zur Entleerung aus diesen Hüllen bestimmt und der eigentliche Zweck dieser Bildung ist. Ueber sein weiteres Schicksal konnte ich aus unmittelbarer Anschauung begreiflicher Weise an Dauerpräparaten nichts erfahren. Ein kernartiges Gebilde glaubte ich angedeutet einige Male in entleerten Binnenkörpern zu sehen (vergl. für das Vorstehende Fig. 4).

Ich glaube, dass die einzige ungezwungene Erklärung der eben besprochenen, sonderbaren Vorgänge in der Annahme eines Sporulationsvorganges besteht. Derselbe würde dann zur Bildung

nackter, also zur Weiterinfection des Wirthes bestimmter Sporen führen, somit den „Schwärmercysten“ anderer Formen etwa gleichwerthig sein. Die entleerten Binnenkörperchen würden dann die Sporen, der Centralkörper den Restkörper darstellen<sup>1)</sup>. Ich möchte hier ausdrücklich bemerken, dass in diesen Cysten, im Gegensatz zu weiter unten erwähnten anderen, niemals sichel- oder wetzsteinförmige Körperchen von mir entdeckt werden konnten. Dagegen ist mir die grosse Aehnlichkeit der Binnenkörperchen mit den winzigen, amöbenähnlichen Infectionsstadien so auffällig, dass ich beide für identisch halte. Dass es sich hier etwa um Dauersporen handelt, die zur Entleerung und Infection anderer Wirthes bestimmt sind, ist jedenfalls wegen des Mangels einer resistenten Schale unwahrscheinlich, um so mehr, als in denselben Tumoren zweifelloso Dauerformen vorkommen, zu deren Beschreibung ich jetzt übergehe.

Vorher ist aber noch ein wichtiger Punkt gebührend hervorzuheben, ich meine, die Identität der Dauer- und Schwärmercysten wenigstens wahrscheinlich zu machen. Offenbar wäre es ja möglich, dass zwei verschiedene Sporozoen gleichzeitig in unseren Tumoren vorkämen, von denen die eine nur Schwärmercysten, die andere nur Dauercysten bildete. Dagegen lässt sich aber mehreres und, wie ich glaube, Entscheidendes geltend machen. Erstens sind es mit den zu den Schwärmercysten gehörigen optisch absolut gleichwerthige Protoplasten, deren Uebergang in die Dauerformen man in allen Stadien verfolgen kann. Hier könnte man nun immer noch geltend machen, dass alle nackten Protoplasten sich schliesslich sehr ähnlich sehen, und dass somit deren zwei verschiedene Arten hier vorliegen könnten. Aber man bedenke, dass es sich im vorliegenden Fall um eine keineswegs häufig vorkommende, noch überdies höchst eigenartig localisirte und drittens höchst ungewöhnliche Effekte hervorbringende Affection handelt. Das müsste doch wirklich ein sehr sonderbares Zusammentreffen sein, welches zwei in diesen drei Punkten sich vollkommen gleich verhaltende Infectionserreger zweimal zusammenführte. Dass aber nicht etwa einer ein Parasit auf dem anderen oder doch auf dem von diesem gebildeten

<sup>1)</sup> Wahrscheinlich deren Zersetzungsprodukte locken die Leukocyten an, die schliesslich diese Cysten ganz ausfüllen.

Neoplasma ist, geht wieder aus dem ganz gleichen Verhalten ihrer eigentlich schädigenden Stadien, welches selbst auch ein von den meisten verwandten Formen sehr verschiedenes ist, hervor. Würde man sich nicht vielmehr für berechtigt halten, wenn man das eine Mal einen nur Schwärmercysten, das andere Mal einen nur Dauercysten bildenden Parasiten auffände, welche beide die auffallende Localisation und den ungewöhnlichen Effekt einer erheblichen und so auffallend gebauten Geschwulst gemeinsam hätten, diese beiden für verschiedene Generationen desselben Parasiten mit Wahrscheinlichkeit zu erklären?

Wie schon angedeutet führt uns also die eigenthümliche Vertheilung der nackten Protoplasten auch an Cysten mit wesentlich anders aussehendem Inhalt als die vorigen. Die Veränderungen, welche hier die Protoplasten schon vor ihrem Eintritt in die Hohlräume erleiden, lassen sich an geeignet gewählten Exemplaren Schritt für Schritt verfolgen. Auch hier erfolgt nemlich vor Allem eine Auflösung des Kerns. Die auch oben erwähnte theilweise Aufhellung des Protoplasmas ist hier allmählich eine totale geworden. Auch hier sind intensiv färbbare Gebilde, aber kleinere, mehr granulaartige, und in viel grösserer Anzahl, aufgetreten. Daher kommt es, dass man auf einem einigermaassen strukturirten Hintergrunde von dem ganzen Gebilde nur einen Haufen dunkler Körner sieht. Die ganze Anordnung dieser Gebilde, welche sehr vielfach mit einander innig verbunden erscheinen, haben in mir den Gedanken erweckt, dass dieselben in diesem Stadium Conjugationsvorgänge erleiden. Ihre definitive Grösse ist jedenfalls eine relativ bedeutende. Direct beobachtet habe ich auch hier die Conjugation nicht. Es spricht aber für dieselbe auch die Auflösung des Kerns, der sehr bald wieder auftritt, um wahrscheinlich noch eine bedeutende Rolle zu spielen. Doch davon später!

Nachdem sich die erwähnten grob granulirten Gebilde in dem Hohlraum der Cyste gesammelt haben (Fig. 5), tritt an ihnen allmählich eine feine, strukturlose, durchsichtige Hülle auf. Gleichzeitig wird ihre Form eine sehr langovale. Man kann an Knickungsstellen erkennen, dass der feinen, glashellen Membran doch eine gewisse Festigkeit und Steifheit innewohnt, so dass also wahrscheinlich sie es ist, die dem Ganzen seine längliche



Form bewahrt, die es nun nicht mehr verliert. Da alle jetzt erfolgenden Veränderungen offenbar längere Zeit brauchen, so bestehen von hier an keine scheinbaren Sprünge mehr, sondern alle Uebergänge sind erhalten. Man ersieht aus ihnen, dass innen<sup>1)</sup> an der feinen Membran eine dickere und ganz allmählich ihre Durchsichtigkeit verlierende, für chemische Reagentien nur schwer durchdringliche, steife zweite Hülle gebildet wird. Schon in ihren Anfängen zeigt sich diese schwere Durchdringlichkeit auch indirect dadurch, dass überall, wo sie aufgetreten ist, der ursprünglich ausfüllende Protoplast vor dem Tode Zeit gefunden hat, sich kuglig zu contrahiren, was zum Theil den Cysten mit und denen ohne zweite Membran ein sehr verschiedenes Aussehen giebt. Hand in Hand mit der Bildung der Dauerschale gehen tiefgreifende Veränderungen im Innern vor sich. Zunächst löst sich, unter gleichzeitigem Auftreten eines Kerns, die überwiegende Mehrzahl der Granula wieder auf. Etwa übrigbleibende Granula stehen immer nahe den Enden der Cyste. Ich wage nicht, zu entscheiden, ob es sich hierbei um eine den vermutheten Centrosomen Schneider's analoge Erscheinung handelt. Jedenfalls habe ich bei der bald darauf, wie es scheint, überhaupt nicht dichotomisch verlaufenden Theilung des Cysteninhalts keinerlei mitotische Erscheinungen finden können. Vielmehr schien es sich um eine Fragmentation der auffallend chromatinarmen Kerne zu handeln. Wie dem auch sei, das Resultat des Theilungsvorganges besteht in der Bildung von 15–25 kugligen Sporen, die wieder ihrerseits, nachdem sie sich mit einer dünnen Hülle umgeben haben, zwei sichelförmige Körperchen und einen kleinen, von diesen beiderseits umgebenen Restkörper im Innern ausbilden. Da ich an manchen dieser sichelförmigen, übrigens anscheinend kernlosen Keime eine querverlaufende Trennungslinie zu bemerken glaubte, so bin ich nicht ganz sicher, dass nicht jeder von ihnen aus zwei wetzsteinförmigen Körperchen besteht. Dieser zweifelhafte Punkt erschwert eine Unterbringung meines Parasiten im System. Das wäre nun an sich wegen der provisorischen Natur dieses Systems kein grosses

<sup>1)</sup> Dass dies hier innen geschieht, sieht man deutlich dann, wenn durch mechanische Insulte die feine äussere Membran zerfetzt und theilweise abgehoben ist. Vergl. hier und im Folgenden Fig. 6 und 7.

Unglück, wenn es nicht gleichzeitig auch einer Identificirung mit anderen Befunden grosse Hindernisse in den Weg legte. Die Grösse der grauen Dauercyste beträgt 27—36  $\mu$ : 7—12  $\mu$ .

Ueber das Schicksal der Sporozoiten konnte ich nichts Thatsächliches ermitteln. Nur so viel weiss ich sicher, dass sie mit den Dauerschalen entleert werden, um aus dem Körper des Wirthes nach aussen zu gelangen; denn ich fand mehrere schmarotzende Infusorien von Dauercysten erfüllt vor, die sich im Magen umhertrieben und letztere wahrscheinlich als bequeme Beute verschluckt hatten.

Indem ich die Hoffnung ausspreche, dass es mir später auf Grund weiteren Materials gelingen möge, die noch bestehenden Lücken meiner vorliegenden Arbeit, insbesondere auch durch Infectionsversuche auszufüllen, möchte ich noch einige kurze Schlussbemerkungen zusammenfassend anschliessen:

1. Es handelt sich in den vorliegenden Fällen um ein ziemlich erhebliches epitheliales und gut localisirtes Neoplasma, welches von zweifellosen Protozoen veranlasst ist. Dabei besteht recht wenig Aehnlichkeit mit Carcinom.

2. Der vorliegende Krankheitserreger, zu den Coccidiiden gehörig, zeigt eine doppelte Art der Fortpflanzung, einmal Bildung nackter Sporen zur Weiterinfection des Wirthes, zweitens aber Bildung beschalteter Dauercysten, die nach aussen entleert werden.

3. Es tritt in der Entwicklung von vornherein ein kern-ähnliches Gebilde auf, welches auch stets die Rolle eines Kerns zu spielen scheint. Seine scheinbare Auflösung erfolgt nur vor wichtigen Umwälzungen in der Constitution seines Trägers.

4. Eigentliche Mitosen wurden bei den Theilungsvorgängen nie beobachtet.

5. Conjugationsvorgänge sind nicht auszuschliessen. Namentlich das Verhalten des Kerns scheint auf solche zu deuten.

6. Die Schale der Dauerformen ist doppelt; die secundäre wird von innen an die primäre angelagert.

7. Active Beweglichkeit ist während eines grossen Abschnittes der Entwicklung vorhanden.

Ich verzichte darauf, meinem Parasiten, den ich mit keinem der bisher beschriebenen identificiren kann, einen endgültigen Platz im System anzuweisen. Sollte es sich in der That um

eine neue Art handeln, so würde ich den Beinamen „pylori“ vorschlagen, der so typischen Localisation zu Liebe.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrath Heidenhain für die mir in lebenswürdigster Weise gewährte Unterstützung, insbesondere für die gütige Ueberlassung seines eigenen Protozoenmaterials, auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

### Erklärung der Abbildungen.

Tafel XVI—XVIII.

- Fig. 1. 5mal vergr. Aussenansicht des einen Tumors. An dem (längeren) Magenende ist die Schleimhaut über den Schnitttrand etwas wulstig vorgequollen.
- Fig. 2. Etwa 20mal vergr. Querschnitt durch einen ganzen Tumor. Man sieht die radiär gestellten einzelnen Tumoren, durch Schleimhautfalten von einander getrennt. Ein kleiner Bezirk zeigt von Tumoren freie, normale Pyloruswand. Er entspricht dem Mesenterialansatze. Das Lumen ist gut durchgängig.
- Fig. 3. Etwa 600mal vergr. Ansicht der nackten Protoplasten (in der Tumorperipherie). Gegenüber comprimirtes, zum Theil degenerirtes Epithel der anliegenden Schleimhautfalte schräg geschnitten, nicht inficirt. Die zum Theil an einander klebenden Protoplasten zeigen deutlich ihren Kern nebst einer Andeutung von Kernstruktur.
- Fig. 4. Etwa 900mal vergr. Aus einer Rosetten enthaltenden Cyste. Rosetten mit leeren und vollen Kapseln. Peripherische Lage der Binnenkörperchen. Fädige Struktur des grossen Centralkörpers. Zwischen den Rosetten Reste von Bindegewebssträngen.
- Fig. 5. Etwa 500mal vergr. Die grossen granulirten Protoplasten, mit stark aufgehelltem Protoplasma, zum Theil schon Andeutung der feinen Schale.
- Fig. 6. Etwa 900mal vergr. Dauercysten in Theilung. Protoplasma-leib zum Theil einfach, zum Theil schon doppelt. Uebrige Granula an den Cystenenden. Dicke Schale, der äusserlich, zum Theil abgelöst, die feine anhängt. Einzelne Sicheln in verschiedener Ansicht im Gesichtsfeld zerstreut.
- Fig. 7. Etwa 900mal vergr. Sporenhaltige Dauercyste, angeschnitten. Schale schon sehr getrübt, so dass in unangeschnittenen Exemplaren nichts mehr zu erkennen ist. Kuglige Sporen in grösserer Zahl.

Alle Figuren sind bei der Reproduction nachträglich etwas verkleinert.