

Ferner ist nicht zu übersehen, daß der Impfstoff einem Kranken entnommen wurde, bei dem die Lepra akut verlief; man kann daraus auf bedeutende Virulenz des infizierenden Materials schließen.

Ich glaube also, daß einem dieser beiden Gründe oder dem Zusammenwirken beider der Erfolg des Versuchs zuzuschreiben sei; weitere Experimente werden zeigen, inwiefern jeder von beiden dazu beigetragen hat.

Siena, Juni 1893.

Der Parasitismus des Epithelialcarcinoms, sowie der Sarko-, Mikro- und Myxosporidien im Muskelgewebe.

Autoreferat über einen bei Gelegenheit der 25. Jahresversammlung des Allgem. ärztlichen Vereins von Thüringen (Mai 1893) gehaltenen Vortrag.

Von

Dr. Ludwig Pfeiffer

in

Weimar.

Mit Tafel, enthaltend 15 Photogramme.

Verf. will mit den gegebenen Photogrammen den Beweis antreten, daß die Carcinomzelle nicht nur der Epithelzelle, sondern auch noch verschiedenen Sporozoenzellen gleich ist; daß also auf die epithelzellartige Beschaffenheit der Carcinomzelle nicht mehr die Begründung der jetzigen Lehre gestützt werden darf. Drei wohl charakterisierte Sporozoentumoren haben auf einer bestimmten Wachstumsstufe denselben Inhalt von Zellen, wie die Epithelialcarcinomgeschwulst.

Um dem Einwande zu begegnen, daß es sich bei dem Carcinom um versprengte Embryonalzellen oder um Abkömmlinge alter, sesshafter Epithelzellen handle und die Epithelzellähnlichkeit in einem oder dem anderen Falle also dennoch durch eine wiedererwachte embryonale Wachstumsrichtung bedingt sei, hat Verf. mit voller Absichtlichkeit nur Muskelgeschwülste und deren Beginn als isolierte Muskelinfektion ausgesucht; denn hier lassen sich innerhalb von Muskelzellen die epithelzellähnlichen Gebilde gut unterscheiden, dagegen ist die Aufgabe, den Inhalt von Fig. 8 und 12, resp. auch Fig. 4 innerhalb von Drüsengewebe als etwas nicht dahin Gehöriges zu unterscheiden, zur Zeit eine noch nicht ausführbare. Kulturmethoden und tinktorielle Reaktionen, wie sie z. B. von einem genialen Forscher für den Tuberkelbacillus entdeckt worden sind, lassen für die epithelzellähnlichen Gebilde in Fig. 4, 8 und 12 noch gänzlich im Stiche.

Bezüglich des Epithelialcarcinomes ist es dem Verf. geglückt, unter mehr als 60 Muskelcarcinomen dreimal das in den Photo-

grammen Fig. 1 und 2 wiedergegebene Stadium der isolierten Muskelzellinfektion zu finden, frei von klein- und großkerniger Infiltration des umgebenden interfibrillären Muskelgewebes. Eine derartige reaktionslose Invasion ist für die meisten anderen Sporozoenmuskelzellinfektionen die Regel. Auch ist in den beiden Photogrammen Fig. 1 und Fig. 2 die Verwechslung mit Leukocyten ausgeschlossen; letztere treten nie in so schöner Regelmäßigkeit als in den Fig. 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13 und 14 auf.

Weiter konnte aus dem reichen Materiale von Protozoeninfektionen, welches sich im Laufe der letzten 10 Jahre bei dem Verf. angesammelt hat, eine Reihe von obligaten Muskelzellschmarotzern ausgesucht werden, welche möglichst gleiche Verhältnisse bieten, wie das Epithelialcarcinom im Muskelgewebe. Aus den Präparaten sind Stellen für die Photogramme entnommen¹⁾, die bis ins Detail hinein in Bezug auf das Verhalten der Wirtszellen, auf das Fehlen der störenden Leukocytenbeteiligung, auf die Geschwulstbildung im Muskelsekundärbündel, auf das Vorkommen epithelzellähnlichen Inhalts²⁾ u. s. w. einander ähnlich sind.

Um die Bekanntschaft mit den bisher noch wenig beachteten Sporozoenparasiten zu vermitteln, sei hier eingeschaltet, daß diese Parasiten dem Protozoenreiche angehören und ihre nächsten Verwandten haben unter den Infusionstierchen und den Amöben. Von den Infusionstierchen kennt man eine ganze Anzahl, die z. B. im Magen der Wiederkäuer in millionenfacher Anzahl ihr Leben als Saprophyten hinbringen. Eigentümliche Formen können leicht zur Beobachtung aufgesucht werden im Kolon eines Schweines, im Enddarne von Frosch, Kröte und Eidechse. Die auf niedrigerer Stufe stehenden Geißeltierchen sind gefunden im Vaginalsekrete, im Eiter von Fußgeschwüren, im Schnabelschleim von diphtheriekranken Vögeln u. s. w. Verwandte Formen kommen im Blute von Fischen, Fröschen und von einigen Vögeln vor, Uebergänge nach den mit Geißeln behafteten Amöben, wie sie frei im Schlamm von Teichen leben, sind jetzt in dem Darm- und Leberinhalte bestimmter Dysenterieformen durch *Kartulis* bekannt geworden. Hier reihen sich auch die Sporozoen als spezifische Zellschmarotzer an, die nur als Schmarotzer, und zwar in allen Tierspecies, selbst in Eingeweidewürmern, angetroffen werden. Die einzelnen Gruppen sind: Mehrgliedrige, frei schwimmende, eingliedrige, frei schwimmende Sporozoen, die zusammen auch als Gregarinen bezeichnet werden. Weiter kommen besonders in Frage von den mehr sesshaften Sporozoen: Coccidien, Sarkosporidien, Myxosporidien, Mikrosporidien, Amöbo- und Hämosporidien, auf welche wir nachfolgend eingehender zurückkommen.

Die Sporozoengeschwülste, welche Verf. in den Photogrammen zum Vergleiche mit dem Carcinom herangezogen hat, sind solche von niederem Entwicklungsstande des zugehörigen Parasiten. Für alle

1) Für diesen Zweck ist die Tafel von oben nach unten zu „lesen“.

2) Ein entsprechendes Immersionsbild konnte für Myxosporidien in Fig. 10 nicht gegeben werden aus Mangel genügend frischen Untersuchungsmaterials. Siehe Textfig. 82 in der Schrift des Verf.'s: „Untersuchungen über den Krebs“. Jena (G. Fischer) 1898.

Sporozoen gilt, soweit Verf. durch möglichst vielseitige eigene Beobachtung hat erfahren können, der Satz: Je niederer der Entwickelungszustand, desto vollständiger ist die Anpassung an Wirtszellen¹⁾ und desto größer ist ihre pathogene Kraft und die Zellverwüstung im Wirt.

So sind nicht vertreten in der Tafel die hoch entwickelten drei- und eingliedrigeren Gregarinen, welche z. B. im Regenwurmhoden oder im Darminhalte der Mehlkäferlarve so leicht aufzufinden sind. Letzterer Parasit ist nur in der Jugend ein Schmarotzer in Darmepithelzellen; mit zunehmendem Wachstum sprengt er die Wirtszelle und schwimmt frei im Darminhalte als unschuldiger Saprophyt umher. Wenn ausgewachsen, bildet er im Rektum des Wirtes oder erst im entleerten Kote eine Cyste, in welcher weiter sich Hunderte von Sporencysten entwickeln, wiederum mit einem Inhalte von kleinsten Sichelkeimen. Gelangen die Sporocysten, mit der Nahrung z. B., zufällig in einen neuen Wirt, so schlüpfen die Sichelkeime aus, kriechen in Darmepithelien ein, und der Kreislauf des Parasiten beginnt von neuem. Daß ein solcher Parasit, selbst wenn in einem Darne hundert Parasitenexemplare sich vorfinden, keine große Zellverwüstung im Wirt anrichten kann, lehrt die Erfahrung. So sind auch die mehrgliedrigeren Gregarinen wohl ein interessantes Beobachtungsobjekt, aber kein für die Zellerkrankungen und für den Wirt wichtiges Vorkommnis. Hochinteressant ist die von A. Schneider jüngst aus der Leibeshöhle beschriebene *forme coelomique* der Gregarinen, die an die noch zu beschreibende doppelte Wachstumsrichtung der Protozoenzellschmarotzer erinnert.

Weiter sind in der Tafel nicht vertreten die Coccidien, denen man mit Unrecht jetzt von so manchen Seiten eine Rolle in der Aetiologie des Krebses zuschreiben möchte. Die Coccidien sind spezifische Epithelschmarotzer. Auch sie dringen in Gestalt kleiner sichelförmiger Keime in Wirtszellen (Darm, Leber, Niere — aber auch in die Eizelle) ein, verharren aber hier meist bis zur Reife. Von diesem Stadium aus findet eine doppelte Wachstumsrichtung statt²⁾. Entweder zerfällt auf dem floriden Stadium der Coccidienerkrankung des Wirtes der gesamte Inhalt des ausgewachsenen Tieres direkt in unbestimmt viele Sichelkeime (Schwärmersporenbildung), welche alsbald an Ort und Stelle neue Wirtszellen aufsuchen, oder aber es kommt zur Bildung von sogenannten Dauercysten, bestimmt zum Abflusse nach außen, zur Erhaltung der Art und zur Infektion anderer Wirtstiere; in diesem Falle umgibt sich die Coccidie mit einer harten Schale

1) Hier sei erwähnt die paradoxe Vorliebe der Sarkosporidiengruppe für Wiederkäuer und Nagetiere, der Mikrosporidien für Seidenspinnerraupen, der Myxosporidien für Fische, des Carcinoms für den Menschen. Die einzelnen Species der Sporozoen haben wiederum eine ganz paradoxe Anpassung an einzelne Zellgruppen des Wirtes, z. B. in der Aesche der IIm nur für das Neurilemm aller Nerven. So giebt es weiter ausschließliche Epithelzell-, Muskelzell-, Nervenschmarotzer unter den Sporozoen; nur wenige sind polyphag für alle Zellen des Wirtes angepaßt, wie das Carcinom.

2) Zuerst für *Coccidium oviforme* (auch photographisch) festgestellt durch R. Pfeiffer-Berlin; weiter anerkannt für *Coccidium falsiformis* der Hausmans (früher *Eimeria falsif.*) von Schuberg-Würzburg; Gleiches haben jüngst Labbé-Paris und Railliet-Alfort für die Vogelcoccidien gefunden; noch bestritten von A. Schneider-Poitiers bei allen Coccidien.

und gelangt so mit dem Darminhalte nach außen. Hier reift sie im feuchten Stallmiste heran, zunächst 4 Sporocysten bildend, weiter mit je 2 Sichelkeimen in jeder Sporocyste. Mit solchen sporenen Cysten gelingt die künstliche Infektion z. B. von Kaninchen. An dieser Stelle sei nur auf einige Steigerungen des Coccidienparasitismus gegenüber dem Gregarinenparasitismus hingewiesen. Die abweichende Schwärmersporenbildung mit der Autoinfektion des Wirtes hat zur Folge eine Massenverwüstung von Darm- und Leberepithelien; stark infizierte junge Kaninchen gehen an einer akuten Darmentzündung zu Grunde; in der Schweiz fordert die Coccidienruhr unter dem Rindviehstande viele Opfer aus gleicher Ursache. Die Dauerspore dagegen des *Coccidium*s repräsentiert den abgelaufenen Krankheitsprozeß, sie hält sich monatelang unverändert im Wirtes da, wo der Abfluß gehemmt ist, also z. B. in der Leber, in der Gallenblase, im langen Blinddarme der Kaninchen.

Die Zoologen werden an die Mediziner, welche beim Krebse von Coccidienvorkommnissen reden, das Verlangen stellen, daß innerhalb des Carcinomgewebes solche Dauercysten nachgewiesen werden, die 4 Sporocysten mit je 2 Sichelkeimen in der Cystenwand enthalten. — Solch hoch entwickelte Parasiten aber sind allen Carcinomen fremd; Coccidien haben außerdem nicht die polymorphe Anpassung, wie der Carcinomparasit, welche erst bei noch niedriger stehenden Sporozoen auftritt.

Nicht vertreten sind ferner auf der Tafel die Hämosporidien, deren Vertreter sich finden in den roten Blutkörperchen des malarialranken Menschen, ebenso bei vielen Fischen, Reptilien, Vögeln und beim Rinde. Es würde an dieser Stelle zu weit führen, die doppelte Wachstumsrichtung dieser Parasiten, die vereinzelte Anpassung an Milz- und Leberzellen zu verfolgen, zumal bei der Schwierigkeit der Untersuchung hier noch viele Entwicklungsstadien der Parasiten unbekannt sind. Für *Drepanidium ranarum* haben die einschlägigen Beobachtungen des Verf.'s auch jüngst ihre Bestätigung gefunden durch Labbé. Daß es bei den Hämosporidien, die für einzelne, im Kreislaufe schwimmende Zellen angepaßt sind, ebenso wenig zur Geschwulstbildung kommen kann, als bei den Gregarinen und Coccidien, die wegen ihres Sitzes in oberflächlichen Epithelzellen leicht abgestoßen werden, ist eigentlich selbstverständlich.

Die Photogramme Fig. 5—8 gehören den Sarkosporidien an, deren Vertreter der Miescher'sche Schlauch beim Schwein und der Maus ist (Fig. 5 u. 6) und der gerade jetzt das 50-jährige Jubiläum seiner Entdeckung erreicht hat. Woher beim Schweine, Schafe, Pferde etc. die Infektion stammt, weiß man noch nicht. Verf. vermutet, daß es sich um eine Anpassung eines in der Niere von kleinen Helixarten vorkommenden *Klossia*parasiten handelt, und daß die Schlauchform unter dem Einflusse der Muskelzellengestalt zustande kommt. — Es stammen Fig. 5 u. 6 aus dem Kehlkopfe eines Schweines und hat der Schnitt Fig. 5 in gelungener Weise eine Anzahl von Muskelzellen quer, eine andere Anzahl längs getroffen. Deutlicher, als Fig. 5, zeigt Fig. 6, daß ein schmaler Saum von Protoplasma der Muskelfibrille den Schlauch noch umgiebt, und daß das feste Sarkolemm

es nicht zu monströsen Zellvergrößerungen durch den Parasitismus kommen läßt. Beide Photogramme (Fig. 5 u. 6) repräsentieren die einmalige und vorläufig zum Abschlusse gekommene Infektion beim Schweine; höchstens hat noch ein minimales Wachstum des Schlauches an den Enden und den Wandungen statt durch Vermehrung an Ort und Stelle — bis mit vollständiger Ausfüllung der Muskelzelle das vorläufige Ende des Wachstums der Parasitenkolonie erreicht ist. Es sei darauf aufmerksam gemacht, daß in Fig. 5 u. 6 jedwede entzündliche Reizung der Umgebung fehlt, alle umgebenden Muskelzellen gesund, alle Schläuche fest geschlossen sind.

Der Inhalt der geschlossenen Schläuche besteht aus Millionen von Sichelkörperchen (siehe die schematische Zeichnung Fig. 16 auf Tafel I) mit großem, gut färbbarem Kerne in der Mitte. Es gelingt zuweilen, unter dem Deckglase ganz lebhaft Gleit- und Drehbewegungen dieser Sicheln zu beobachten. An einem Ende ist ein differenzierter Inhalt vorhanden, dessen Natur man noch nicht kennt. — Mit filtriertem Menschenspeichel auf gewärmtem Objektische beobachtet, zerfließt die Sichel zu einer amöboid beweglichen Zelle (Fig. 16), welche die im Eingange berührte Epithelzellähnlichkeit hat (Fig. 9).

Unter noch nicht näher gekannten Umständen kommt es beim lebenden und anscheinend gesunden Schweine (Schafe und Pferde) zu einem Platzen der Schläuche und zu einer ungemein raschen Evasion des Inhalts. Eine nach außen verwaschener werdende Zone von amöboiden oder epithelzellähnlichen Gebilden umgiebt die Stelle des ursprünglichen Schlauches. Verf. besitzt Präparate von einem Geschwulststadium, welches bis in alle Details hinein der Fig. 3 vom Menschen gleicht. Das Centrum selbst ist später meist leer oder mit Kolloid, später mit Kalk ausgefüllt. — Werden die Sicheln aus dem geschlossenen Schlauche oder die leichter vom Oesophagus des Schafes zu erreichenden Säckchen (Fig. 7 der Tafel) auf Kaninchen übertragen, so entsteht am Orte der Impfung eine heftige hämorrhagische Entzündung. Bei reichlicher Uebertragung von Sichelkeimen oder bei Einspritzung eines gekochten Glycerinextraktes derselben in das Unterhautzellgewebe von Kaninchen erfolgt, wie beim Tuberkulin, alsbald eine starke Temperaturerhöhung mit nachfolgendem Kollaps, event. Tod des Versuchstieres unter Krämpfen nach 8—24 Stunden. Gleiche Toxinwirkung beschreibt Adam Kiewitz-Wien von der Nebenimpfung des Carcinoms auf Kaninchen.

Auch im Malariaprozeß setzt mit dem Ausschlüpfen der jungen Amöbenbrut aus den infizierten roten Blutzellen jedesmal der Schüttelfrost der Malaria ein.

Der Mikrosporidienparasitismus im Muskelgewebe ist vertreten in den Figuren 9, 10, 11 und 12 der Tafel. Die Präparate stammen aus den Schenkel- oder Bauchmuskeln der Sumpfschildkröte und ist s. Z. das Untersuchungsmaterial dem Verf. von dem Herrn Professor Danilewsky in Charkow überlassen worden. In Deutschland, Holland und Frankreich fehlt dieser Parasit. Der Parasit innerhalb der geschlossenen Schläuche in Figur 9 und 10, welche ebenfalls die einmalige, zunächst abgelaufene Infektion reprä-

sentieren, hat die Gestalt kleinster, ovaler, hartschaliger Tönnchen, welche zu 50—200 in runden Klümpchen (ehemalige Cysten), vereinigt sind. Die Beteiligung der Muskelzelle an dem Infektionsprozeß ist die gleiche, wie in Fig. 5 und 6, ebenso fehlt jedwede reaktive Entzündung in der Umgebung der infizierten Muskelzellen. Die Fibrillen in der Umgebung sind gesund.

Bei der Weiterentwicklung des Parasiten platzt das kleine Tönnchen und aus demselben schlüpft nicht eine Menge von Sichelkörperchen, sondern direkt nur eine kleine Amöbe aus, die in neue Wirtszellen hineinkriecht und neue Cysten an Ort und Stelle bildet. Wahrscheinlich ist auch hier eine doppelte Wachstumsrichtung mit der Bildung von Dauercysten vorhanden. Eine anderweite Hauptverbreitung hat dieser Parasit unter den Insekten. Besonders bei den seidenspinnenden Schmetterlingsraupen sind die auf die Infektion folgenden Erkrankungen und das seuchenhafte Absterben ganzer Seidenraupenzuchten studiert worden. Während der Parasit bei der Schildkröte und dem Frosche in Charkow nur für das Muskelgewebe eine Anpassung hat, ist derselbe Parasit (dieselbe Species?) bei den Seidenspinners polyphag; in schwer kranken Raupen und Schmetterlingen sind alle Körperteile und Körperglieder davon durchsetzt, auch die Eier. In der Umgebung von Weimar hat Verf. einmal in einer Wespe, ein andermal den Parasiten in dem Malpighi'schen Körper einer *Chrysomela populi* angetroffen. In Greifswald hat ihn Dr. Müller in *Daphnia* gefunden. In Nordhausen ist die dortige Seidenraupenzüchterei durch den Parasiten vernichtet worden. Hochinteressant ist die dadurch hervorgerufene Krankheit für den Mediziner, von den Franzosen Pebrine genannt, weil deren erbliche Uebertragung einwandfrei nachgewiesen ist. Die von pebrinehaltigen Schmetterlingen abgelegten Eier enthalten bei anscheinender Gesundheit vereinzelte Sporentönnchen, welche mit in die Raupe übergehen. Die Raupennachzucht von kranken *Bombyx*- oder *Saturnia* eiern erkrankt regelmäßig an einer Fleckenkrankheit und geht fast sämtlich zu Grunde. In den Flecken befinden sich Millionen der beschriebenen Tönnchen. Wiederum hochinteressant ist die Anpassung der Parasiten an die verschiedenen Arten von Raupen. Bei *Bombyx* ist vorzugsweise der Spinnapparat befallen; solche Raupen können sich nicht zur Coconbildung einspinnen und sterben als Raupen. Bei anderen Seidenspinnerraupen, z. B. den Eichenspinnern, sind es der Fettkörper oder der Tracheenüberzug; solche Raupen sterben im Cocon. — In Frankreich hat man zur Beseitigung dieses hereditären Momentes nach dem Vorgange von Pasteur den genialen Ausweg gefunden, durch Isolierung der kopulierenden Schmetterlinge und Untersuchung von den Eiern nur die gesund oder minimal behafteten Eier für die Nachzucht zu verwenden. Aehnliche Infektion der Eier kennt man jetzt durch Myxosporidien bei dem Stichling, bei der Barbe; durch Coccidien bei dem Hühnerrei, beim Kaninchen — die Konsequenzen in Bezug auf das hereditäre Moment sind jedoch hier noch nicht gezogen.

Der bezügliche Parasit ist in Fig. 16 schematisch gezeichnet. Er hat nahe Verwandtschaft zu den Myxosporidien, ist vielleicht

selbst eine Myxosporidie. Seine Kleinheit hindert das deutliche Erkennen von Einzelheiten im Innern seines Körpers.

Als Typen für die Einwirkung der Myxosporidien auf das Muskelgewebe sind Fig. 13, 14 und 15 in die Tafel aufgenommen. Die schematische Zeichnung des Parasiten befindet sich ebenfalls in Fig. 16. (Siehe auch die Textnote auf der ersten Seite.)

Die Spore hat einen komplizierten Bau. Innerhalb einer zweiklappigen, harten Cystenhülle finden sich zunächst an einem Ende zwei sogenannte Polkapseln. Sie nehmen die Kernfarbstoffe leicht auf. An der lebenden Spore gelingt es mit chemischen Reizmitteln, aus diesen Polkapseln einen langen Faden austreten zu lassen. Man kennt dessen Bedeutung noch nicht. Nach der Auffassung einzelner Zoologen handelt es sich um Nesselkapseln, nach Ansicht des Verf.'s um ein Haft- oder Fortbewegungsorgan.

Innerhalb von Muskelgewebe hat Verf. bei Gruppen von anscheinend fortgewanderten Sporen sämtliche Polfäden ausgetreten gefunden. Weiter folgt ein protoplasmatischer, schwer färbbarer Inhalt, welcher beim Platzen der Spore als Amöbe austritt, selbständig weiter kriecht und selbständig weiter infiziert. Einzelne kleine Flecke, gut färbbar mit Kernfarben, im Inhalt der Spore, harren noch der Deutung.

Nur ganz ausnahmsweise ist es dem Verf. gelungen, andere Stadien als die der fertigen Spore im Muskelgewebe der Barbe zu finden. Das ihm aus der Mosel zugeschickte Material bot nicht den geeigneten Zustand der Konservierung. Diese Lücke ist leicht auszufüllen durch die Beobachtung der in jedem Hechte vorkommenden Harnblasenparasiten (siehe die Protozoenschrift des Verf.'s).

Die Muskelzellinfektion bei der Barbe in der Mosel (ebenso in der Seine bei Paris) ist ausgezeichnet durch das Fehlen der festen Schlauchhülle von Fig. 1 und 5. Möglich, daß die schlechte Konservierung des Untersuchungsmaterials eine sehr dünne Hüllhaut zerstört hat. Es finden sich lange Muskelzellen, welche an drei und vier verschiedenen Stellen inselförmige Infektionscentren haben. Von dem *Syngnathus* aus der Nordsee, welchen Verf. vor zwei Jahren in Helder (Holland) untersuchen konnte, sind die bezüglichen Verhältnisse vom Verf. an anderer Stelle bereits eingehend geschildert. Es sind geschlossene Schläuche im Fischfleische nicht selten; schwinden Sarkolemm und Tunica der Sekundärbündel, so tritt bald Fig. 14 an ihre Stelle.

In der dritten senkrechten Reihe der Tafel ist die Geschwulstbildung durch Parasiten veranschaulicht

Wir beginnen mit Fig. 7. Es ist, um den Umfang der Tafel nicht zu sehr anschwellen zu lassen, das Stadium der beginnenden Geschwulstbildung fortgelassen worden, welches charakterisiert ist durch das Platzen des bisher festen Parasitenschlauches. Besonders an dem Materiale, welches zur Anfertigung der Photogramme Fig. 5 und 6 gedient hat, ist der Prozeß vom Verf. genauer studiert und in der Schrift: Untersuchungen über den Krebs. 1893. p. 35—39 des Textes, und Photogramme No. 5—11 und 16—23 des Atlas dort genauer beschrieben worden.

Beim Schweine werden der Regel nach nur geschlossene Schläuche gefunden. Wie die Erfahrungen der Trichinenschau ergeben haben, ist ein ziemlich hoher Prozentsatz (10–30 Proz.) von Schweinen mit Schläuchen behaftet, meist aber nur vereinzelt. Es kommen aber auch Schweine vor, bei denen fast in jeder 20. Fibrille je ein Schlauch enthalten ist, ohne daß sonstige Krankheitserscheinungen aufzufinden wären. Wegen der Unschädlichkeit für den Genuß ist das Fleisch, welches auch in seinem Aussehen kaum verändert ist, zum Gebrauche zugelassen. — Bei älteren Schweinen sind diese Schläuche verkalkt; das Fleisch ist mit harten Knötchen durchsetzt, knirscht unter dem Messer und ist ungenießbar; einzelne noch geschlossene Schläuche sichern dann noch die Verwechslung mit Aktinomykose, mit Trichinose oder mit verkalkten Finnen. Bei der Häufigkeit der Miescher'schen Schläuche kommen Doppelinfektionen der Muskeln mit Trichinose und mit Sarkosporidien nicht so selten vor. Solche Stellen sind mit weitergehenden Zerstörungen in der Umgebung der Kalkknötchen verbunden. Die Zwischenstufen hat Verf. öfter aufgefunden und handelt es sich hier um ein Platzen der bisher geschlossenen Schläuche, um eine Vermehrung der Parasiten an Ort und Stelle, und um eine Verödung des entleerten Schlauches, dessen Hohlraum sich nun rasch mit Kolloidmassen und Kalk füllt. Frisch geplatze Schläuche in einem nicht durch die Kerne von Leukocyten getrübbten Präparate lassen eine Zone von ausschwärmenden Zellen erkennen; strahlenförmig nach allen Seiten hin findet sich eine nach der Peripherie an Dichtigkeit abnehmende Menge von großen Kernen, und zwar in so regelrechter Anordnung, daß eine Zuwanderung von Phagocyten nicht beschuldigt werden kann. Damit geht Hand in Hand eine Bildung von Muskelknospen (Metschnikoff's Muskelzellphagocyten) in der Evasionszone und ein Verschwinden von jungen, neugebildeten Muskelzellen innerhalb der ausschwärmenden Parasiten. Die Parasiten haben auf diesem Stadium die Gestalt von Epithelzellen (Fig. 8); sie setzen sich an Stelle der durch lebhafte Muskelzellkernteilung entstandenen jungen Muskelzellchen. — Meist beschränkt sich beim Schweine diese zweite Infektion, welche von dem platzenden Schlauche aus als Autoinfektion aufzufassen ist, auf das zugehörige Muskelsekundärbündel. Wie vom Krebse schon längst bekannt ist, bildet Bindegewebe eine Schranke für die Evasion auch hier, und so ist die nächste Muskelscheide die Grenze für die Größe der entstehenden zweiten Geschwulst, genau so, wie früher für die erste gelungene und im Schlauche zum Abschluß gekommene Infektion das Sarkolemm der Fibrille die örtliche Grenze abgeben hat. — Fleisch von solchen Tieren hat Unmassen kleiner haferkorngroßer, weißer Tumoren; die Fleischkonsistenz ist weich, wässerig. Da die Schweine meist in jugendlichem Alter geschlachtet werden, kommt diese Form der Sporidienkrankheit nur selten zur Beobachtung. Große Tumoren hat Verf. beim Schweine nie gesehen; solche finden sich beim Pferde und beim Schafe. Bei dem Pferde liegen die einzelnen haferkorngroßen Muskelbündelgeschwülstchen dichter gedrängt und kommt es, besonders in den Bugmuskeln, zu faustgroßen Anhäufungen solcher Miniaturtumoren — zu der sogenannten Eisballengeschwulst. Das

Photogramm Fig. 8 stammt vom Rande eines solchen Tumors vom Pferde.

Vom Schafe ist in Fig. 7 die beginnende Tumorenbildung in den glatten Muskelfasern der Speiseröhre wiedergegeben. Wenn eine solche Speiseröhre äußerlich mit hirsekorngroßen bis nußgroßen, weißen Bläschen besetzt ist, welche beim Einschneiden einen zähen, milchartigen Saft entleeren, so findet sich auf Flächenschnitten durch die Speiseröhrenmuskulatur auch das in Fig. 7 abgebildete Stadium. Den Anfang macht auch hier das intrafibrilläre Stadium des Parasiten; weil aber die glatten Muskelfasern ungünstige Raumverhältnisse bieten, kommt es nur zu mangelhaft ausgebildeten Schläuchen und hat hier ein ständiges Hineinbeziehen der benachbarten Muskelfibrillen in den Bereich des Infektionscentrums statt. Kleine Centren vereinigen sich bei der Berührung und so findet sich in einer festen, vom Wirt gebildeten, bindegewebigen Abkapselung eine verschieden große Anzahl von runden oder zwiebelschalenartig geordneten Cysten zweiter Ordnung. Größere Cystensäcke, älter oder ganz jung, sind im Centrum leer, während in der Peripherie ein Wachstum fortschreitet, wie in Fig. 7 zu sehen ist. Nach links oben hat hier ein Austreten von Cysteninhalte stattgehabt; hier findet sich eine Zone von lebhafter Muskelzellteilung. Die jungen Muskelzellchen werden alsbald von den Parasiten verbraucht. Eine neue bindegewebige Abkapselung von seiten des Wirtes macht diese Evasion aus dem Innern der Cyste zunächst unschädlich und fügt zu dem schon vorhandenen Konglomerat von Cysten II. Ordnung ein oder mehrere Stücke hinzu.

Es geht also das Wachstum der Geschwulst nach unserer Auffassung aus von einem Angriff des Geschwulstinhaltes auf die benachbarten Zellen — bei dem vorliegenden Parasiten ausschließlich auf Muskelzellen. Die Vergrößerung geht hindurch durch ein Stadium der Neubildung von Muskelzellen. Verf. hat an anderer Stelle zu begründen versucht, daß diese Neubildung von jungen Wirtszellen seine Entstehung verdankt einer vom Parasiten direkt ausgehenden Fernwirkung oder Reizung des Gewebes. Der Parasit bereitet sich in passender Weise seine Existenzbedingungen vor.

Noch deutlicher als in Fig. 7 ist in Fig. 11 dieses Vorstadium des Geschwulstwachstums im Muskel zu sehen. Der zugehörige Mikrosporidienparasit hat in den Muskelzellen des Frosches größere, geschlossene Schläuche gebildet. Die Wand der geschlossenen Schläuche zeigt konzentrisch geordnete, bindegewebige, kernhaltige Fasern oder Schalen. Wie sind dieselben zu deuten? Nach rechts unten im Photogramm finden sich angelagert, an drei infizierte Muskelfibrillen, drei Muskelzellen von auffallend geringem Durchmesser. Es sind das Muskelknospen. Das läßt sich aus anderen Stellen des Präparates beweisen und aus der isolierten Infektion von Teilstückchen solcher Muskelknospen (siehe auch Kölliker, Gewebelehre. I. 1889. p. 399). Wird von der Hauptinfektion aus eine oder die andere der in Fig. 11 rechts vorhandenen kleinen Muskelknospen infiziert und ausgezehrt, so erfolgt weiter Anlötung an das Hauptcentrum und schließlich bleibt nichts von den Muskelknospen übrig, als das bindegewebig veränderte Sarkolemm mit den Muskelkernen.

Gleiches Verhalten des Wirtsgewebes findet sich weiter bei dem Myxosporidienparasitismus (Fig. 15) im Fischflesche. Auch hier umgiebt das Geschwulstcentrum, in dem die Muskelsekundärbündelkonturen noch erkennbar sind, eine Zone von Muskelknospen. Durch das Stadium der Muskeln Neubildung hindurch setzt sich der Parasit an Stelle des Wirtsgewebes und bildet für unbestimmt lange Zeit einen vom Wirte ernährten Fremdkörper, der allen den Bedingungen unterliegt, die für die Existenz des wahren Wirtsgewebes maßgebend sind.

Beim Epithelialcarcinom im Muskelgewebe (Fig. 3) liegen die Verhältnisse nicht anders. Neben dem Muskelzellschlauche in Fig. 1 u. 2 steht die Sekundärbündelinfektion (Fig. 3).

Aus dem Muskelsekundärbündel (Fig. 3) findet nach oben eine Evasion von Keimen in das dort anstoßende Sekundärbündel statt; dasselbe ist noch frei von Leukocytenkernen und von epithelzellartigen Gebilden. Das infizierte Sekundärbündel selbst zeigt noch zerstreute, kleine Muskelzellquerschnitte — ein Rest der noch nicht aufgezehrten Muskelzellen. Das photographierte Präparat — in Bleu de Lyon und Eosin gefärbt —, zeigt im Original deutlicher die rot gefärbten Muskelzellknospen, als das Photogramm wiedergeben konnte. Wie charakteristisch die Muskelzellneubildung der vom Parasitismus in Angriff genommenen Muskelbündel sein kann, das zeigen die vom Verf. in seinen Untersuchungen über den Krebs in den großen Photogrammen daselbst Tafel 24 u. 25 gegebenen Bilder. Die Zersplitterung in kleine, spindelförmige, junge Muskelzellen ist die gleiche, wie sie am Rande von Trichineninfektion, weiter auch von Muskelzellverbrennungen am 8.—20. Tage gefunden werden. Jene Tafeln 24 und 25 gehören dem Gallertgerüstkrebs an, welcher, wenn die parasitäre Theorie richtig ist, einer besonderen Species von Krebsparasiten, nahe verwandt der des Epithelialkrebses, seine Entstehung verdanken muß.

Am Schlusse unserer Betrachtungen kommen wir wieder auf die senkrechte Spalte 4 unserer Tafel zurück. In dem Photogramm Fig. 12 handelt es sich um einen epithelzellähnlichen Fremdling in einer Muskelzelle des Frosches. Nur die Fibrille ist infiziert, weil dieser Parasit (Mikrosporidien Fig. 16) nur ganz speciell für Muskelzellen angepaßt ist (nur bei Batrachiern, nicht z. B. bei Seidenspinnerraupe). Aus diesen epithelzellähnlichen Gebilden entsteht, wenn das betreffende Tier seine Reife erreicht hat, an Ort und Stelle ein Nest von kleinen, hartschaligen Tönnchen (Fig. 11) mit Amöboidzellinhalt. Die epithelzellähnliche Amöboidzelle wandert, wie dies auch junge Epithelzellen thun sollen, und liefert zunächst wieder Bilder gleich Fig. 12.

Im Photogramm No. 8 handelt es sich um einen gleichen epithelzellähnlichen Fremdling in Muskelzellen des Pferdes. Nur die Fibrillen sind infiziert, weil der Parasit (Sarkosporidien in Fig. 16) ebenfalls nur speciell für Muskelzellen angepaßt ist. Die epithelzellähnlichen Gebilde sind entstanden aus direkter Umwandlung von Sichelkeimen, die aus geplatzten Schläuchen jüngst ausgeschlüpft sind und sich an die Stelle jüngst entstandener Muskelzellchen gesetzt haben. Was

wird aus diesen Gebilden? Eine neue Schlauchbildung hat nicht statt. Verf. hat eine weitere direkte Teilung dieser Gebilde an deren Keimen verfolgt, ein Vorkommen, welches auch an den Sichern der geschlossenen Schläuche beobachtet ist. Handelt es sich hier um eine doppelte Wachstumsrichtung, wie sie von einzelnen Zoologen für das *Coccidium* anerkannt wird? Verf. vertritt diese Auffassung, welche nicht mit den Lebensgewohnheiten niedrig organisierter Sporozoen in Widerspruch steht und auch beim Krebs vorhanden sein muß, ebenso wie bei Malaria und allen anderen Protozoenkrankheiten. Eine mit Cystenbildung einhergehende Wachstumsrichtung dient der Erhaltung der Art — ein akutes Wachstum, eine Schwärmer-sporenwachstumsrichtung, repräsentiert die akute, krebstartig weiter fressende Parasitenverwüstung im Zellenmaterial des Wirtes, wie Verf. seit Jahren schon behauptet hat.

Beim Epithelialkrebs im Muskelgewebe (Fig. 4) teilt sich der Inhalt der Fibrille direkt in 2, weiter in 4, 16 Teile (siehe Fig. 16). Karyokinetische Kernfiguren sind nicht selten bei gut gelungener Härtung des Materiales. Selbstverständlich hat die Krebszelle in der Fibrille ebensowenig charakteristische Eigenschaften als im Drüsen-gewebe; ebensowenig aber auch in den Photogrammen Fig. 8 u. 12.

Dauerformen in Cystengestalt hat Verf. bisher im Muskelgewebe nicht gefunden. Ob das damit zusammenhängt, daß der Epithelialkrebsparasit nur ausnahmsweise die Muskeln heimsucht und eine spezifischere Anpassung für Drüsenzellen hat? Jedenfalls gehört der Parasit zu den polyphag angepaßten. Als Dauerform sind die eigentümlichen großen Einlagerungen in Epithelzellen anzusehen (Podwyssozki, Ruffer, Metschnikoff etc.), die jetzt allgemein zur Untersuchung herangezogen werden und über die Verf. sich an dieser Stelle nicht eingehender auslassen kann. Es müßte eine ganz andere Reihe von spezifischen Epithelzellschmarotzern unter den Sporozoen zum Vergleich herangezogen werden. Dem Ruffer'schen Carcinomparasiten ganz ähnliche Epithelzelleinschlüsse, im Gegensatz zu den Muskelzelleinschlüssen, lassen sich leicht herstellen durch Verimpfung von Vaccine (ohne Cocain) in die lebende Cornea z. B. des Kalbes oder des Kaninchens. Innerhalb von 2 Tagen sind die typischen und beweglichen Epithelzelleinschlüsse, frei von Bakterien- und Leukocytenbeteiligung, durch Abschaben der Impfstelle oder in Schnitten zu sehen. Verf. empfiehlt diese leicht ausführbare Sporozoenkultur allen denjenigen Lesern, die ungläubig die Achseln zucken über die hier vorgebrachten neuen That-sachen und denjenigen Referenten des *British medical Journal* (Juni 1893).

Noch eine Kardinalfrage bleibt zu erörtern: „Gibt es sonst noch Parasiten, die, wie soeben für den Krebsparasiten geschildert wurde, eine doppelte Wachstumsrichtung haben in dem Sinne, daß einmal auf einer Amöboidwachstumsrichtung eine direkte Zellteilung stattfindet und weiter auch Dauercysten daneben einwandfrei beobachtet sind?“

Dieser Parasit existiert. Herr Professor Aimé Schneider hat 2 Arten von *Ophryocystis* beschrieben (siehe: Untersuchungen

über den Krebs. p. 30), und Verf. hat im März d. J. in Poitiers die Gelegenheit gehabt, die Präparate des Entdeckers eingehend studieren zu können. Wird der Parasitismus für den Krebs anerkannt, so wird der Name des Professors Schneider mit den durch seine Arbeiten in Aussicht stehenden Fortschritten für alle Zeiten zusammen genannt werden müssen. Eine Species ist von ihm genannt *Ophryocystis* Bütschli, nach dem Forscher, welchem Deutschland das einzige vorhandene umfassende Protozoenwerk verdankt¹⁾.

Wie hat es kommen können, daß bisher die Mediziner so achtlos vorübergegangen sind an dem wundersamen Materiale, welches die Sporozoenschmarotzer bieten für die Entwicklung und Umänderung des hier isoliert auftretenden, lebenden Zellenleibes, für die Einwanderung desselben in lebende Wirtszellen, für die Mehrlingsinfektion einer Wirtszelle mit 1—10 und mehr Fremdlingen, für die neben dem Fremdlinge sich dennoch abspielende Kernteilung der Wirtszelle²⁾, für die Massenneubildung der Wirtszellen nach embryonalem Schema, für das alsbaldige Verzehrtwerden derselben durch den Parasitismus, für die Umwandlung des Wirtsgewebes in Geschwulstmasse, für die Mischinfektion mit nachträglich einwandernden Bakterien, für das krebsartige Verschwinden ganzer Wirtsorgane oder selbst ganzer Wirtsindividuen?

Das Material, selbst innerhalb des hier gezogenen engen Rahmens, ist zahlreich vorhanden. Es würde die Tafel z. B. mit neuem Untersuchungsmaterial, welches Verf. jüngst im zoologischen Laboratorium des Herrn Professor Balbiani-Paris und bei seinen Assistenten, den Herren Thélohan und Henneguy, gesehen hat, leicht noch einmal sich herstellen lassen und bedarf es nur eines ersten Anlaufes, um das z. Z. noch spröde Untersuchungsmaterial in hinreichend erweitertem Umfange und wahrscheinlich unerwarteter Mannigfaltigkeit zu erlangen.

Die drei gegebenen Beispiele aber werden schon genügen, um die Thatsache zu belegen, daß es neben dem Epithelcarcinom noch andere, zweifellos parasitäre Geschwulstformen giebt, in denen ebenfalls die „Epithelzelle“ fälschlich mit der Geschwulstzelle identisch ist. Massenhaftes Auftreten von Epithelzellen an unpassenden Plätze kann auf Grund unserer Tafel nicht mehr das Kriterium für Carcinom allein sein.

Die geltende Auffassung von der Natur des Krebses bedarf nur weniger, wenn auch prinzipieller Aenderungen, ohne daß das übrige bisherige Lehrgebäude anderweit berührt wird. Es laufen bei den auf der Tafel abgebildeten Infektionskrankheiten zwei Reihen von Zellwucherung nebeneinander her an Stelle der bisher angenommenen

1) Neben Bütschli und Schneider sind zu nennen am Schlusse dieser Betrachtungen Professor Leuckart-Leipzig und der Professor der Zoologie am Collège de France, Balbiani, dessen *Leçons sur les Sporozoaires* heute noch der Führer für alle diejenigen ist, die den Sporozoenschmarotzern und ihren Wirkungen nahe treten wollen. In Deutschland fehlt jede Centralstelle für die Beobachtung der Sporozoen und Verwertung der Resultate in ähnlichem Sinne.

2) Von Professor Korotneff-Kiew bei dem *Myxosporidium bryosoides* genauer verfolgt.

einfachen embryonalen Epithelzellwucherung; die eine ist hete sie betrifft den Parasiten und ist beim Krebs immer, sonst i manchen Zeiten epithelzellähnlich; die andere verläuft in dem f Parasitismus vorbereiteten Wirtsgewebe. Letzterer ist epithelar Epithel, gleicht im Muskelgewebe der embryonalen Muskelzelle Parasit selbst muß vorhanden sein, um durch einen aktiven R Wirtszellen zu dieser homologen Vermehrung anzuregen, da er Zellen zu seiner Ernährung braucht. Auch Bakterien und Schi pilze leisten das Gleiche; es kommen Riesenzellen vor durch terien-, Aspergillus- und Sporozoenwirkung. Aber durch Spo kommt es im Wirt an der Stelle des gesetzmäßig aufge Eithelgewebes zur Neubildung von epithelzellartigen, durchaus l artigen Zellnestern, im Muskelgewebe zu der gleichen Anb von epithelzellartigen Fremdlingen.

Der Krebsparasit muß den Sporozoen nahestehen. Er sicher nicht zu den Coccidien, nicht zu den Sarko-, Mikro Myxosporidien. Am ehesten ist er noch bei denjenigen Spo zu suchen, für welche Aimé Schneider schon längst die C der Amöbosporeidien aufgestellt hat. Hat sich demnächst di logische Kenntnis erweitert, so wird man sich noch bestimmte drücken dürfen. Die strengen Rezensenten, die schon jetzt ein und allseitig durchgearbeitete Geschwulstlehre verlangen, ehe das Sporozoenstudium herantreten wollen, werden noch lang nach warten müssen.

Ein Glied fehlt noch in dem Ringe der Beweisführung, der Krebs nicht überimpfbar ist, kann der Parasitismus n Frage kommen.“ Es ist wahr, daß das volle Ziel aller übertragungen: Einheilung, lokales Wachstum und Metastasen! — noch nicht erreicht ist. Verf. selbst hat mit seinen impfungen von Epitheliakrebs aus dem Muskel des Hund künstlich erzeugte Muskelknospen bei anderen Hunden keinen gehabt. Man wird eben auf anderem Wege nach dem Ziele streben müssen und unerreichbar ist es nach den bisher en Einheilungen nicht.

Inhaltsverzeichnis der Tafel.

- Senkrechte Spalten. 1) Längsschnitte durch parasitär infizierte Muskel Vergrößerung 60/1; 2) Querschnitte; 3) Uebergang der Muskelfibrilleninfekt Muskelgeschwulst, Vergrößerung 60/1; 4) Inhalt von epithelzellähnlichen i innerhalb infizierter Muskelfibrillen, Vergrößerung 600/1.
- Wagerechte Spalten. Amöbosporeidiengeschwulst: Fig. 1 u. 2. haliocarcinome im Musculus pectoralis des Menschen; Fig. 3. ebenso am Lippenkrebs; Fig. 4. Inhalt von Fig. 1. Sarkosporidiengeschwulst Fig. 5—6. Miescher'sche Schläuche aus der Kehlkopfmuskulatur des S; Fig. 7. Kleiner Sarkosporidientumor von der Speiseröhre des Schafes; Fig. 8 der Muskelfibrille aus der Eisballengeschwulst des Pferdes. Mikrospor geschwulst; Fig. 9 u. 10. Geschlossene Schläuche aus dem Fleische der schilddrüse; Fig. 11. Muskelknospenbildung als Vorstufe der Geschwulst Fig. 12. Inhalt der jüngst infizierten Muskelzelle. Myxosporidiengeschwulst Fig. 13 u. 14. Schläuche aus dem Fleische der Barbe, Fig. 13 Vergrößerung Fig. 14 100/1; Fig. 15. Geschwulst im Fleische der Barbe, Vergrößerung Schematische Zeichnung der zugehörigen 4 Parasitenpecies in Fig. 1; vermutlich vorhandene Dauerform des Carcinomparasiten ist mit Absicht fort worden, da die Sporenbildung noch unbekannt ist.)