

XIII.

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Kopenhagen.
(Direktor: Prof. Dr. Johannes Fibiger.)

Untersuchungen über eine Nematode¹ (Spiroptera sp. n.) und deren Fähigkeit, papillomatöse und carcinomatöse Geschwulstbildungen im Magen der Ratte hervorzurufen.

Von

Dr. Johannes Fibiger,
ordentl. Professor der pathologischen Anatomie.

(Hierzu Tafel IV—XVIII.)

Bei Untersuchungen über die Aetiologie und Pathogenese der Geschwülste ist es oftmals versucht worden, die malignen Neubildungen als infektiöse, durch spezifische Parasiten hervorgerufene Krankheitserscheinungen zu deuten. So hat man z. B. Bakterien, Blastomyzeten, Rhizopoden, Protozoen, Sporozoen und anderen niedrigstehenden Pflanzen- und Tierarten die Fähigkeit zugeschrieben, Geschwülste hervorrufen zu können; wie bekannt, ist aber keine dieser Anschauungen hinlänglich begründet worden.

Während es somit nicht möglich gewesen ist, spezifische Geschwulstmikroben nachzuweisen, wird dagegen von mehreren Seiten behauptet, dass gewisse hochstehende tierische Parasiten für die Entwicklung der Geschwülste eine Rolle spielen, und zwar hauptsächlich dadurch, dass sie, als nichtspezifische chronische Irritanten, eine bisweilen von Geschwulstbildung begleitete Entzündung verursachen können, auf ähnliche Weise wie z. B. Carcinom nach Röntgendermatitis, nach Verbrennungen, nach Lupus, Psoriasis oder in alten Ulcera cruris entstehen kann.

Unter den Parasiten, denen eine solche Wirkung beigemessen worden ist, sei in erster Reihe der Bilharziaparasit, *Distomum* (*Schizostomum*) *haematobium* erwähnt. Dass dem Bilharziaparasiten pathogenetische Bedeutung für die Entwicklung maligner Geschwülste in der Harnblase zugeschrieben werden muss, unterliegt jetzt keinem Zweifel.

Durch statistische Untersuchungen [Kartulis¹), Goebel²)] ist festgestellt worden, dass diese Geschwülste mit so ausserordentlich grosser

1) Virchows Archiv. 1898. Bd. 152.

2) Zeitschr. f. Krebsforschung. 1905. Bd. 3.

Häufigkeit bei Patienten vorkommen, in deren Blasenwand der Bilharzia-parasit und dessen Eier angehäuft liegen¹⁾, dass jede Möglichkeit eines zufälligen Zusammentreffens ausgeschlossen ist. Es geht aus den Untersuchungen von Kartulis, Albarran und Bernard²⁾, Harrison³⁾, Goebel, Ferguson⁴⁾ u. a. hervor, dass die Geschwülste sehr oft mit Carcinomen oder Sarkomen im Bau übereinstimmen; und dass dieselben dann häufig metastasieren, ist jüngst von Ferguson nachgewiesen worden.

Wie es später besprochen werden soll, ist eine pathogenetische Bedeutung für die Entwicklung von Geschwülsten bei Menschen ausserdem noch anderen Trematoden (*Opisthorchis felinus*, *Distomum japonicum*, *D. spathulatum*) zugeschrieben worden, ohne dass die Möglichkeit jedoch auszuschliessen ist, dass es sich in den einzelnen beschriebenen Fällen um etwas anderes als ein zufälliges Zusammentreffen von Geschwülsten und Parasiten bei demselben Individuum gehandelt habe.

Im Institut Pasteur ist endlich von Borrel⁵⁾ eine Hypothese aufgestellt worden, die hochstehenden tierischen Parasiten eine weitgehende Bedeutung in bezug auf den Ursprung der Geschwülste beimisst.

Dass die Krebsleiden des Menschen mit wechselnder Häufigkeit, in einigen Gegenden häufiger, in anderen seltener vorkommen, bisweilen sogar gänzlich fehlen, macht es nach Borrel gleichwie das endemische Auftreten des Krebses bei Mäusen wahrscheinlich, dass äussere, dem Organismus fremde Ursachen die Entwicklung des Krebses bedingen können.

Borrel vermutet deshalb, dass die Geschwülste durch Infektion mit einem unbekannten Virus entstehen, und dass letzteres u. a. durch Schmarotzer wie *Acarus*, *Demodex*, Nematoden und Taenien, die besonders bei Mäusen und ziemlich oft im Geschwulstgewebe selbst oder in dessen unmittelbarer Nähe nachzuweisen sind (Borrel, Mc. Coy, Regault, Saul, Bridré, Brumpt u. a.), übertragen werde. Die *Acarus*-formen sind bei Kankroid bei Ratten, bei *Adenoma sebaceum* bei der Maus und bei Lymphosarkom beim Hund vorgefunden worden. Nematoden und Cestoden sind bei der Maus bei cystischen Adenomen, Carcinom in der Mamma und im Verdauungskanal, sowie bei ausgebreiteten Lymphomen beobachtet worden.

1) Kartulis hat bei 10 unter 300 Bilharziosepatienten, Goebel bei 59 unter 1154 Blasenkrebs beobachtet.

2) Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique. 1897. Vol. IX.

3) The Lancet. 1889. II.

4) The journal of pathology and bacteriology. 1911. Vol. 16.

5) Zeitschr. f. Krebsforschung. 1906. Bd. 5. — Annales de l'Institut Pasteur. 1908. 1909. — II. Conférence internat. pour l'étude du Cancer. Paris 1910. Rapports. — I. Congrès internat. de Pathologie comparée. Paris 1912 (La Presse médicale. 1912. Nr. 90).

Auch die Geschwülste der Ratte betreffend liegen ähnliche Beobachtungen vor, es werden somit Cysticerken keineswegs selten in primären Lebersarkomen bei diesen Tieren vorgefunden. Das häufige Vorkommen von Cancer bei Pferden ist wahrscheinlich durch Sklerostomen bedingt. Ferner findet sich *Demodex* regelmässig bei Epitheliomen der Haut, sowie bei Brustkrebs beim Menschen (Borrel).

Es sind gegen die Borrel'sche Hypothese, deren zugrundeliegende Beobachtungen jahrelang gesammelt worden sind, verschiedene Einwände gemacht worden. Die notwendigen Kontrolluntersuchungen in bezug auf die Häufigkeit der Parasiten bei gesunden Tieren sind nicht hinreichend oder fehlen; das Vorhandensein der Parasiten im Geschwulstgewebe könnte durch sekundäre Invasion verursacht sein [Lewin¹⁾], und was das Vorkommen von *Demodex* betrifft, haben Tsunoda²⁾ und Orth³⁾ nachgewiesen, dass dieser Parasit ebenso häufig und auf dieselbe Weise lokalisiert in der Mamilla bei Frauen mit und ohne Carcinoma mammae vorzufinden ist.

Auch Saul⁴⁾ hat die Bedeutung verschiedener Parasiten, besonders der Milben, in der Geschwulstetiologie hervorgehoben, ist aber zu einer Ablehnung der von Borrel behaupteten ätiologischen Bedeutung der *Demodex*-Milben gelangt⁵⁾.

Die in der Borrel'schen Hypothese enthaltene Vermutung, dass Nematoden den Anstoss zu der Entwicklung von Mammakrebs bei Mäusen geben könnten, ist wieder von Haaland⁶⁾ im Jahre 1911 auf Grund von in „The Imperial Cancer Research Fund's“ Laboratorium (Bashford) vorgenommenen Untersuchungen aufgestellt worden.

Es ist Haaland gelungen nachzuweisen, dass das die Mamma umgebende subkutane Gewebe häufig Nematoden enthält, und dass gleichzeitig Entzündungserscheinungen, Sklerose nebst cystischen und hypertrophischen Veränderungen im Drüsengewebe vorzufinden sind. Diese letzteren Veränderungen, die von Haaland als Vorstadium zu carcinomatöser Geschwulstentwicklung betrachtet werden, sind vermeintlich durch eine — von Nematoden ursprünglich verursachte — Entzündung hervorgerufen worden. Auch muss die bei Mäusen ziemlich oft beobachtete Entwicklung

1) Die bösartigen Geschwülste. 1909.

2) Zeitschr. f. Krebsforschung. 1910. Bd. 8.

3) Sitzungsbericht der Königl. preuss. Akademie der Wissensch. 1909.

4) Zentralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde. 1906. Bd. 42. 1910. Bd. 53 und 55. Deutsche med. Wochenschr. 1907. 1912, sowie in mehreren anderen Abhandlungen.

5) Berliner klin. Wochenschr. 1911. S. 341.

6) Proceedings of the Royal Society. 1911. Vol. 83. — Fourth scientific Report on the Investigations of the Imperial Cancer Research Fund. 1911. — Medicinsk Revue 1912.

von generellen Lymphomen und adenomatösen Knoten in den Lungen wahrscheinlich auf ähnliche Weise stattfinden.

In den Jahren 1910 und 1911 sind ferner die Untersuchungen von Löwenstein¹⁾ publiziert worden, der Epithelhyperplasien und Papillombildungen in den Harnwegen der Ratte als durch eine die Epithelzellen elektiv anregende, besonders in der Harnblase schmarotzende Nematode (*Trichodes crassicauda*) hervorgerufene erklärt.

Es liegen sowohl aus älterer als aus neuerer Zeit noch mehrere Mitteilungen ähnlicher Art vor. Beispielsweise soll somit genannt werden, dass Brumpt²⁾ Adenome im Magen eines Affen als durch *Physaloptera* hervorgerufen betrachtet, dass Wasielewski³⁾ in papillomatösen Schleimhautwucherungen im Vormagen der Taube *Dispharagus* gefunden, und Tsukioka⁴⁾ Askariden und heterotopisches Epithelwachstum in den Magen zweier Affen nachgewiesen hat.

Schon wegen der Anzahl der einschlägigen Beobachtungen scheint die Annahme wenig wahrscheinlich, dass es sich wirklich nur um zufälliges Zusammentreffen von Neubildungen und Parasiten oder sekundäre Invasion der letzteren handle. Es scheint vor der Hand wenig wahrscheinlich, dass eine pathogenetische Bedeutung für Geschwulstbildung nur dem *Schizostomum haematobium* und keinen anderen Helminthen, die in Geschwülsten vorkommen, gebühren sollte. Doch muss betont werden, dass nur die Bedeutung des Bilharziaparasiten wie erwähnt durch einen statistischen Beweis dargelegt ist, während keine genügenden, die Wirkungen der anderen Parasiten beweisenden Kontrolluntersuchungen vorliegen.

Der ausschlaggebende Beweis — die experimentelle Erzeugung von Geschwülsten durch Uebertragung der Helminthen auf gesunde Tiere — hat bisher völlig gefehlt.

Der Ausgangspunkt der hier⁵⁾ mitzuteilenden Untersuchungen waren einige Beobachtungen, die ich am Ende des Jahres 1907 anzustellen Gelegenheit hatte. Bei der Sektion von 3 wilden braunen Ratten (*Mus decumanus*), die ursprünglich zu subkutaner Injektion von Tuberkelbazillen benutzt worden waren, und die später in dem gleichen Käfig gelebt hatten,

1) Bruns' Beiträge zur klin. Chirurgie. 1910. Bd. 69. 1911. Bd. 76. Siehe auch Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 16. (Löwenstein, Fibiger.)

2) Précis de Parasitologie. 1910.

3) Zentralbl. f. Bakteriöl. u. Parasitenkunde. 1912. Bd. 54. Abt. 1. Beilage.

4) Gann. 6. Jahrgang. 1912.

5) Es haben sich in meine kurzen vorläufigen Mitteilungen (Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 7. Extrait du Bulletin de l'Académie Royale des sciences et des lettres de Danemark. 1913. Nr. 1) einige Ungenauigkeiten, besonders einzelne Zahlangaben betreffend, hineingeschlichen. Diese Ungenauigkeiten sind im vorliegenden Bericht korrigiert worden.

ergab es sich, dass der Fundusteil des Magens (der Vormagen) bei allen 3 Tieren der Sitz gewaltiger krankhafter Veränderungen war. Der Magen war ausserordentlich vergrössert, schwer und von fester Konsistenz. Die Aussenseite des Vormagens war buckelig und durch Furchen in leicht prominierende Partien von graugelber Farbe geteilt. Nach Durchschneiden des Magens fanden sich die krankhaften Veränderungen auf den Vormagen allein beschränkt, während die Pars pylorica völlig normal war. Die Wand des Vormagens war ausserordentlich verdickt (4—17 mm), indem sich die Schleimhaut in mächtigen wallförmigen, unregelmässig verlaufenden, länglichen Prominenzen und knötchenförmigen Bildungen, deren Aussehen demjenigen papillomatöser Polypen entsprach, gegen die Kavität hervorwölbte (Taf. VI, Fig. 29 und 30). Die Speiseröhre sowie der Verdauungskanal war normal. Die Lungen enthielten pneumonische Partien, im übrigen waren sämtliche Organe normal. Von Tuberkulose war keine Spur vorhanden. Metastasen waren nicht nachzuweisen.

Das Magenleiden machte bei allen 3 Tieren bei makroskopischer Betrachtung den Eindruck einer fibroepithelialen Geschwulst von ganz der gleichen, möglicherweise malignen Natur. Dieser Eindruck ward nicht abgeschwächt durch eine vorläufige mikroskopische Untersuchung. Um zu erforschen, ob sich die Geschwulst transplantieren oder auf andere Weise übertragen liess, wurde nun im Anschluss an die Sektionsuntersuchung zweier der Ratten eine Reihe von Versuchen vorgenommen, bei denen Geschwulstgewebe, Lungengewebe und retroperitoneale Lymphdrüsen teils subkutan, teils intraperitoneal 20 gesunden Ratten verschiedener Art, 9 braunen (*M. decumanus*), 2 schwarzen (*M. rattus*) und 9 bunten Laboratoriumsratten eingepft wurden. Ausserdem wurden vier von diesen Ratten mit Geschwulstgewebe gefüttert.

Um zu untersuchen, ob sich möglicherweise irgend ein Resultat dadurch erzielen liess, dass man Ratten in den gleichen Käfig einsperrte, in dem die 3 kranken Ratten gelebt hatten, wurden 2 (*M. decumanus*) von den eingepftten Ratten im genannten Käfig, der vorher nicht gereinigt war, untergebracht. Nach dem Verlaufe von 3 Wochen wurden diese Ratten durch 2 andere (*M. decumanus*) ersetzt, die 4 Monate im Käfig eingesperrt gehalten wurden. Danach wurden wieder 2 Ratten von gleicher Art in den Käfig gebracht und dort 10—12 Monate gehalten.

Alle diese Versuche ergaben jedoch ein negatives Resultat. Es hat keine Entwicklung von geschwulstähnlichen Bildungen weder bei den eingepftten noch bei den gefütterten Tieren stattgefunden, sowie auch keine krankhaften Veränderungen im Magen der eingesperrten Ratten sich nachweisen liessen.

Die mikroskopische Untersuchung des Magens der drei Ratten ergab, dass die kolossale Verdickung der Magenwand hauptsächlich durch

epitheliale Hyperplasie und Papillombildung, in geringerem Grade durch akute und chronische Entzündung hervorgerufen war. Unregelmässig verzweigte, platten- oder wallförmig, röhren- oder kraterförmige bindegewebige Ausläufer der Submukosa bildeten zusammen mit spärlichen Muskelfasern der Musc. mucosae den Grundstock der oft 1—1½ cm langen mit dicken Schichten von Plattenepithel bekleideten Papillome. Das Plattenepithel der Schleimhaut, besonders der Hornschicht und des Stratum spinosum, war ausserordentlich verdickt. Im Bindegewebe der Submukosa wurden überall grössere oder kleinere Entzündungserscheinungen beobachtet. Mächtige Epithelzapfen drängten von der Oberfläche hinab, die Musc. mucosae vor sich herschiebend.

Die Musc. mucosae war an einzelnen Stellen durchbrochen, und die Submukosa enthielt dann Zapfen von Plattenepithel. Bei Proliferation des heterotopisch gelagerten Epithels wurden stellenweise mit verhornten Zellen gefüllte ei- oder kugelförmige Cysten gebildet. Die grössten Cysten komprimierten Submukosa und Musc. mucosae sehr beträchtlich, so dass diese Häute atrophisch waren, und die Cysten ragten dann auf der Aussenseite des Magens hervor, nur bedeckt von Serosa und Resten von Muskularis und Submukosa. Weder in der Speiseröhre noch in der Pars pylorica oder im Verdauungskanal wurden pathologische Veränderungen vorgefunden.

Invasives, carcinomatöses Wachstum wurde nicht nachgewiesen. Metastasen fanden sich in keinem Organ.

Bei der näheren histologischen Untersuchung fanden sich an einzelnen Schnitten im Epithel hier und dort Löcher von verschiedener Form, bald zirkuläre, bald ovale oder zylindrische. Andere dieser Hohlräume zeigten sich bei nochmaliger Untersuchung mehrerer Präparate von eigenartigen Körperchen ausgefüllt, welche in den zuerst untersuchten Teilen des Magens nicht vorhanden gewesen waren, und auch in vielen der übrigen fehlten. Diese scharf konturierten Körperchen waren von einer komplizierten Struktur, die den Gedanken auf hochorganisierte, eihaltige, tierische Parasiten lenkten.

Durch Schnittserien gelang es alsdann nachzuweisen, dass die Hohlräume unregelmässig verlaufende, im Epithel gelagerte Kanälchen waren, und dass der vermutete Parasit von länglicher, dünner, wurmförmlicher Form wie eine Nematode sein musste.

In Uebereinstimmung hiermit gelang es durch fernere mikroskopische Untersuchung eine quergestreifte Kutikula nachzuweisen, Strukturen, die dem Durchschnitt der Speiseröhre oder Teilen des Vorder- oder Hinterteils des Wurmes entsprechen mussten, und schliesslich wurden in der vermeintlichen Nematode ovale, doppel konturierte Eier, die wurmförmige Embryonen enthielten, vorgefunden.

Da es trotz wiederholter Versuche nicht gelang, den Wurm aus dem Epithel der in Formaldehydlösung gehärteten Ventrikel durch Zer-

zupfen herauszupräparieren, und da man ferner mit Rücksicht auf spätere histologische Untersuchungen auf diesem Zeitpunkte nicht das ganze Material zu zerzupfen wünschte, wurde Rekonstruktion einer wurmähnlichen Erscheinung, die sich in einer lückenlosen Serie von etwa 900 Schnitten durch etwa 600 verfolgen liess, vorgenommen. Das Resultat wurde die Herstellung eines unregelmässigen, stark geschlängelten wurmförmigen, nematodenähnlichen Modells mit spitz zulaufenden Enden. Die wirkliche Länge des Parasiten musste — im Verhältnis zur Vergrösserung (60) — auf etwa 1,6 cm, ihr Durchmesser auf höchstens 0,25 mm geschätzt werden. (Taf. XVIII, Fig. 92.)

Es war jetzt ausser allem Zweifel, dass das Plattenepithel des Magens Nematoden enthielt. Bei weiteren Untersuchungen gelang es ferner, aus einem der fixierten Ventrikel drei Nematoden herauszupräparieren, die — wie es später erwähnt werden soll — zu eingehenderem Studium benutzt wurden.

Infolge des oben Entwickelten lag es nahe vorauszusetzen, dass diese Nematode die Ursache der krankhaften Veränderungen des Ventrikels sein könnte; es konnte sich aber selbstredend auch um ein zufälliges Zusammentreffen handeln. Um letztere Möglichkeit womöglich auszuschliessen, und die Abhängigkeit der Ventrikelaaffektion vom Parasiten festzustellen, sind eine Reihe von Untersuchungen, über die im Folgenden Bericht erstattet werden soll, vorgenommen worden.

Ein Magenleiden, wie das hier besprochene, ist, soweit es sich übersehen lässt, früher nicht bei Ratten beobachtet worden. Mc. Coy¹⁾ erwähnt in seinen Untersuchungen über das Vorkommen von Geschwülsten bei Ratten, von denen er 100 000 obduziert hat, keine Ventrikelaaffektion, ebenso wenig wie von Borrel oder Bridré, dessen von Borrel besprochene Untersuchungen etwa 8000 Ratten umfassten, Magengeschwülste mit Parasiten nachgewiesen zu sein scheinen. Prof. C. O. Jensen und der Vorstand des dänischen Ratinlaboratoriums, Bahr, haben mir gütigst mitgeteilt, dass unter den von ihnen untersuchten mehreren Tausenden von Ratten auch nicht ein Leiden wie das hier besprochene beobachtet worden ist.

Eine absolut erschöpfende Beweiskraft in bezug auf die Seltenheit der Affektion besitzen diese Untersuchungen jedoch nicht, da bei der üblichen Sektion von Ratten der Magen nicht geöffnet wird, und Erkrankungen der Schleimhaut als Regel nur in so ausgesprochenen Fällen wie die oben beschriebenen sich durch Veränderungen im Aeusseren des Magens verraten werden.

Um die Häufigkeit des vorgefundenen Leidens zu untersuchen und womöglich neues Material für das weitere Studium des Parasiten zu ge-

1) The journal of medical research. 1909.

winnen, habe ich dann selbst eine Reihe von Untersuchungen vorgenommen, bei denen der Magen mit grösster Sorgfalt nachgesehen wurde, nachdem derselbe mittels eines frontalen Schnittes durch die grosse und kleine Kurvatur und als Regel nach vorausgehender Fixation in einer 4 proz. wässerigen Formaldehydlösung¹⁾ gespalten worden war.

Es wurde auf diese Weise eine genaue Untersuchung der Magenschleimhaut von im ganzen 1144 Ratten, teils wilden (*M. decumanus*, *M. rattus*, *M. alexandrinus*) aus verschiedenen Bezirken in und um Kopenhagen, teils bunten und weissen Ratten aus verschiedenen Laboratorien, angestellt.

Folgende Veränderungen wurden — im ganzen bei 11 Ratten (*M. decumanus*) — nachgewiesen: ganz kleine begrenzte Epithelhyperplasien, minimale Ulzerationen (zuweilen um in die Schleimhaut eingehohte Haare gelagert) oder vereinzelte, stecknadelkopfgrosse, papillomatöse Exkreszenzen am häufigsten auf der Grenze zwischen dem Vormagen und der Pars pylorica.

Bei 12 Ratten (*Mus decumanus*) enthielt das Epithel der Schleimhaut des Vormagens eine Nematode, die an Grösse und Form der gesuchten ähnlich war, sich aber durch den Bau der Eier als weit verschieden erwies, und wahrscheinlich als dem Genus *Trichosoma* zugehörig bestimmt wurde. Bei 10 anderen Ratten (*M. decumanus*) fand sich frei im Magen gelagert eine sehr grosse und dicke Nematode, die ebenfalls verschieden von der gesuchten war, und die nach der von Mag. scient. Hj. Ditlevsen, Assistenten am zoologischen Museum der Universität, jetzt abgeschlossenen Untersuchung als *Spiroptera obtusa* bestimmt werden musste.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen war ja insofern ein negatives, als der Magen nur bei einer sehr kleinen Anzahl von Ratten minimale krankhafte Veränderungen enthielt, die anscheinend von ganz anderer Natur als die oben beschriebenen waren, und bei keinem Tier — wenn auch nur annähernd — den letzteren beigeordnet werden konnten. Auch war es nicht gelungen, die gesuchte Nematode bei einem einzigen Tier vorzufinden, und es war somit festgestellt worden, dass weder die Nematode noch die beschriebene papillomatöse Neubildung bei Ratten hierzulande allgemein vorkommt.

Obgleich das gleichzeitige Auftreten bei drei Ratten, die durch längere Zeit in dem gleichen Käfig eingesperrt gewesen waren, den Gedanken auf eine infektiöse direkte ansteckende Erkrankung lenken konnte, waren Versuche, die Krankheit durch Fütterung oder Impfung zu übertragen — wie oben bereits erwähnt — misslungen. Auch waren andere später im ungereinigten Käfig eingesperrte Ratten nicht angegriffen worden.

Da die ursprünglich untersuchten Tiere, soweit dies nachgewiesen

1) Zahlreiche von diesen Magen wurden ausserdem mikroskopisch untersucht.

werden konnte, aus Dorpat eingeführt waren, lag die Annahme nahe, dass dänische Ratten überhaupt unempfindlich für die Krankheit waren.

Ging man indessen davon aus, dass die nachgewiesene Nematode die Ursache der Krankheit war, so lag auch eine andere Erklärung nahe, nämlich, dass der Parasit nicht direkt übertragbar war, sondern eines Zwischenwirtes bedurfte, in dem die in den Eiern enthaltenen Embryonen ein für die Ratte infektiöses höheres Entwicklungsstadium erlangen mussten.

In einer kleineren Mitteilung in „Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences“, Tome 87, 1878, hat Galeb eine im Magen der Ratte schmarotzende Nematode beschrieben. Es gelang Galeb nachzuweisen, dass dieser Parasit nach seinem Bau mit der von Deslongchamps im Jahre 1824 unter dem Namen *Filaria rhytipleurites* beschriebenen, in den Fettkörperchen der Küchenschabe (*Periplaneta orientalis*) schmarotzenden Nematode, übereinstimmt. 3 gesunde Ratten wurden von Galeb mit solchen mit Nematoden infizierten Schaben dieser Art gefüttert, und es ergab sich dann, dass der Magen der Ratten 8 Tage nach der Fütterung einen Rundwurm enthielt, der mit *Filaria rhytipleurites* identisch war.

Dass diese Nematode mit der von mir gesuchten übereinstimmen könnte, wäre ja möglich, obgleich von Galeb keine Angaben von krankhaften Veränderungen in den Magen der von ihm untersuchten Ratten vorliegen.

Ich verschaffte mir jetzt wilde Ratten (*Mus decumanus*) aus einer Lokalität in Kopenhagen, wo die *Periplaneta orientalis* in grossen Mengen vorkam, allein es gelang weder Nematoden noch geschwulstähnliche Bildungen bei einer einzigen dieser Ratten nachzuweisen.

Weitere Versuche mit Fütterung von Ratten mit Schaben aus der gleichen Lokalität (s. S. 231) ergaben ebenfalls negative Resultate, indem weder bei wilden, braunen Ratten (*M. decumanus*) noch bei bunten Laboratoriumsratten 2–3 Monate nach der Fütterung Nematoden oder krankhafte Veränderungen der Magenschleimhaut eines einzigen Tieres nachzuweisen waren.

Ich bekam indessen die Nachricht, dass in einer anderen Lokalität Kopenhagens (einer grossen Zuckerraffinerie) Ratten und Schaben in grosser Menge sich vorfanden, und ich beschloss demnach auch über Ratten aus dieser Lokalität Untersuchungen anzustellen, obwohl hier nicht die von Galeb besprochene *Periplaneta orientalis*, sondern die in Nordeuropa weit seltenere Schabenart, *Periplaneta americana* mit im Spiele war.

Ganz wider Erwartung ergab diese Untersuchung positives Resultat, indem schon bei 3 von den zuerst eingefangenen Ratten im Magen eine Nematode vorgefunden wurde, die an Grösse und Form der gesuchten gänz-

lich entsprach, und deren Eier mit denjenigen dieser Parasiten völlig übereinstimmten.

In dem Zeitraume vom 2. März bis 12. Dezember 1911 wurden in dieser Lokalität 61 Ratten (*Mus decumanus*) eingefangen, von denen etwa 25 gleich nach dem Einfangen getötet wurden, während der Rest im Institut isoliert gehalten und erst untersucht wurde, wenn sie spontan starben.

Bei 21 von diesen 61 Ratten war der Fundusteil des Magens normal und enthielt keine Parasiten. Bei 40 fanden sich dahingegen in dem Epithel des Vormagens Nematoden, die in bezug auf Grösse und Form den gesuchten entsprachen, und deren Eier ganz mit denjenigen dieser Parasiten übereinstimmten. Bei 18 von diesen 40 Ratten fanden sich im Magen krankhafte Veränderungen, die in 9 Fällen Geschwülste von demselben Typus waren wie die früher erwähnten, und in den übrigen Fällen als Vorstadien zu diesen betrachtet werden mussten. Ueber die vorgefundenen Veränderungen wird im folgenden näher Bericht erstattet werden.

Das häufige und wie es schien ausschliessliche Vorkommen der Geschwülste und Nematoden bei Ratten aus dieser einen Lokalität deutete natürlich in hohem Grade darauf hin, dass hier kein zufälliges Zusammenreffen von der besprochenen Erkrankung und Nematoden vorliege. Auch war die Vermutung, dass die *Periplaneta americana* der Zwischenwirt sein könnte, nun wahrscheinlich gemacht. Um dies festzustellen und um, wenn möglich maligne epitheliale Neubildungen hervorzurufen, wurden jetzt neue Versuche angestellt, indem Ratten mit Schaben (*P. americana*) aus der genannten Zuckerraffinerie gefüttert wurden.

Hierbei wurden in einem Versuch 4 wilde Ratten (*M. decumanus*) aus der Umgegend von Kopenhagen verwendet, in anderen 4 Versuchsreihen im ganzen 53 bunte Laboratoriumsratten, die hier in dem neuen pathologisch-anatomischen Institut der Universität, in dessen bisher nicht benutzten Tierställen keine Schaben gewesen, geboren und grossgezogen waren.

Die Ratten wurden in einer oder zwei Zeitperioden, in jeder Periode binnen 3—70 Tagen mit Schaben in verschiedener Anzahl gefüttert. 2 Ratten erhielten etwa 100, die übrigen weniger (s. Tabelle I). Die Ratten wurden isoliert gehalten und nicht getötet, falls nicht der Todeskampf eingetreten war. Sie haben also alle so lange gelebt, wie sie konnten. Nur bei wenigen Ratten können die Veränderungen im Magen als einzige Todesursache bezeichnet werden, es muss dieselbe aber in den meisten Fällen, wie bei den aus der Zuckerraffinerie herrührenden Ratten, in chronischen, purulenten Bronchitiden, Bronchiektasien und Pneumonien gesucht werden, Erkrankungen, die in stärkerem oder schwächerem Grade bei einer grossen Menge spontan gestorbener Ratten, die ich zu untersuchen Gelegenheit gehabt habe, nachgewiesen wurden.

Die Fütterungen (vom 1. Februar 1911 bis 4. Februar 1912 angestellt) ergaben im ganzen folgende Resultate (s. Tabelle I):

Tabelle I.

Versuchsreihe	Zahl der Ratten	Fütterung mit Schaben. Zahl der jeder Ratte verfütterten Schaben	Zahl der Ratten, bei denen keine Spiro- pteren gefunden wurden	Zahl der Ratten, bei denen Spiroptera gefunden wurde	Anatomische Veränderungen bei den infizierten Ratten				
					Zahl der Ratten				
					Keine Ver- änderungen	Leichte Ver- änderungen	Ausge- sprochene Ver- änderungen	Starke Papillo- matose u. Ge- schwulst- bildungen	
I.	4	1. 2. bis 3. 2. 1911 ein Teil (10? bis 15?) Schaben	0	4	4	—	—	—	
II.	6	23. 6. bis 25. 6. 1911 8—9	1	5	1	1	3	—	
	4	do. 25. 11. 1911 bis 4. 2. 1912 ca. 65	0	4	0	2	1	1	
III.	2	1. 7. bis 3. 7. 1911 ca. 35	1	1	1	—	—	—	
	2	do. 25. 11. 1911 bis 4. 1. 1912 ca. 40	0	2	—	1	1	—	
	2	do. 25. 11. 1911 bis 4. 2. 1912 ca. 60—70	0	2	2	—	—	—	
IV.	9	30. 8. bis 20. 9. 1911 ca. 25	0	9	3	3	3	—	
	1	do. 30. 11. bis 11. 12. 1911 3—4	1	0	—	—	—	—	
	1	do. 30. 11. bis 12. 12. 1911 ca. 10	0	1	1	—	—	—	
	14	do. 30. 11. 1911 bis 4. 2. 1912 ca. 40	0	14	5	3	5	1	
V.	7	21. 9. bis 30. 9. 1911 ca. 44	0	7	—	1	6	—	
	5	do. 30. 11. 1911 bis 4. 2. 1912 ca. 40	0	5	—	—	—	5	
	57		3	54	17	11	19	7	

Bei 3 Ratten fand sich nichts Abnormes im Magen und namentlich keine Nematoden. Nematoden wurden dahingegen in wechselnder Anzahl bei den übrigen 54 Ratten nachgewiesen, bei 37¹⁾ mit

1) In der kurzen Mitteilung in der Berliner klin. Wochenschr., 1913. Nr. 7 wurden irrtümlich nur 36 angeführt.

krankhaften Veränderungen zusammen, die in 11 Fällen nur leicht, in 26 deutlich oder stark ausgesprochen waren, und in 7 von diesen letzten in einer kolossalen Geschwulstbildung vom gleichen Typus wie die oben beschriebene bestanden.

Wie es im Folgenden wieder besprochen werden soll, stimmten die bei diesen Tieren vorgefundenen Nematoden und Eier mit den bei den Ratten aus Dorpat, sowie bei den in der Zuckerraffinerie eingefangenen Ratten nachgewiesenen Nematoden völlig überein.

Unglücklicherweise wurde im Februar 1912 die Zuckerraffinerie durch eine Feuersbrunst verheert, und die Versuche konnten deshalb nicht fortgesetzt werden, da es zu diesem Zeitpunkte nicht möglich war, *Periplaneta americana* aus anderen Lokalitäten in Kopenhagen oder anderswoher herbeizuschaffen.

An und für sich waren jedoch die angestellten Untersuchungen hinlänglich beweisend, wie es aus einer Zusammenstellung sämtlicher Versuchsreihen hervorgeht:

Die Art der Ratten	Die Zahl der unter- suchten Ratten	Der gesuchte Wurm fand sich im ganzen bei	Der gesuchte Wurm nebst krankhaften Veränderungen fand sich bei	Unter den krank- haften Verände- rungen fand sich ausgesprochene Ge- schwulstbildung bei
Wilde Ratten				
<i>M. decumanus</i>	844	0	0	0
<i>M. rattus</i>	21	0	0	0
<i>M. alexandrinus</i>	2	0	0	0
Bunte Laboratoriumsratten .	277	0	0	0
Im ganzen	1144	0	0	0
<i>M. decumanus</i> aus der Zucker- raffinerie	61	40	18	9
Bunte Laboratoriumsratten mit Peri- planeta americana aus obener- wähnter Zuckerraffinerie gefüttert	57	54	37	7
Im ganzen	118	94	55	16

Hiernach konnte kein Zweifel herrschen weder darüber, dass die Geschwulstentwicklung von dem Vorhandensein der Nematoden abhängig war, noch darüber, dass diese durch die *Periplaneta americana* übertragen wurden. Nähere Auskünfte über die Bedeutung der Schaben bei dieser Uebertragung wurden durch diese Versuche natürlicherweise nicht ermittelt. Es liesse sich denken, dass die

Schaben nur einfach als „Ueberträger“ und nicht als Zwischenwirte in dem Sinne fungierten, dass der Parasit tatsächlich während seines Schmarotzertums im Organismus der Schaben zu einer höheren Entwicklungsstufe gelangte.

Durch Untersuchung von zahlreichen Ratten, deren Magen Nematoden enthielt, waren — wie oben erwähnt — embryohaltige Eier in denselben vorgefunden, die in dem Plattenepithel des Vormagens frei gelagert waren und mit abgestossenem Epithel zusammen sich entleerten.

Ausserdem wurde durch zahlreiche Untersuchungen festgestellt, dass embryohaltige Eier, ohne anscheinend eine weitere Entwicklung durchgemacht zu haben, mit den Exkrementen der infizierten Tiere ausgeschieden werden, und dass die Fäzes fast konstant Eier¹⁾, aber keine freien Embryonen enthielten.

Es zeigte sich ebenfalls, dass die Eier selbst nach Verbleiben in feuchten Rattenexkrementen im Laboratorium während eines Zeitraumes von $\frac{1}{2}$ Jahre sich nicht im mindesten veränderten, und dass die Fäzes auch dann keine freien Embryonen enthielten.

Die ursprünglich angestellten Versuche, bei denen Ratten mit Geschwulststückchen vom Vormagen einer der 3 Dorpatratten gefüttert waren, hatten — wie bereits erwähnt — nur negative Resultate ergeben; und bei neuen Versuchen mit Verfütterung embryohaltiger Eier gelang es ebenfalls nicht, Nematoden auf gesunde Ratten zu übertragen.

Es war somit festgestellt worden, dass mit den Exkrementen der infizierten Ratten keine Embryonen, sondern nur embryohaltige Eier entleert wurden; ferner, dass dieselben bei direkter Uebertragung in den Magen der Ratte zu Nematoden sich nicht entwickelten und endlich, dass sie auch nicht in den Exkrementen ein weiteres Entwicklungsstadium durchmachten, jedenfalls nicht im Verlaufe eines halben Jahres.

Da nun der Parasit tatsächlich durch Schaben übertragen werden konnte, so unterlag es dann keinem Zweifel, dass die *Periplaneta americana* der Zwischenwirt in des Wortes eigentlicher Bedeutung sein musste. In diesem Falle aber musste der Parasit in den Körpern der Schaben nachgewiesen werden können.

Die von Galeb beschriebene, oben erwähnte Nematode, *Filaria rhytipleurites*, war als Larve in den Fettkörperchen von *Periplaneta orientalis* nachgewiesen, und die Larve der *Spiroptera obtusa*, die im Magen der Maus und der Ratte schmarotzt, findet sich nach Leuckart²⁾ ebenfalls in den Fettkörperchen des Zwischenwirtes, *Tenebrio molitor*³⁾. Ich untersuchte

1) Bei direkter Mikroskopie lassen sich die Eier mitunter nur schwierig nachweisen. Der Nachweis gelingt dann in der Regel leicht bei dem Verfahren von W. Telemann (Deutsche med. Wochenschr. 1908).

2) Die menschlichen Parasiten. Bd. II. 1876.

3) Der Mehlkäfer.

danach die Fettkörperchen bei Schaben aus der Zuckerraffinerie, allein die Untersuchung ergab wieder ein negatives Resultat. Auch hatten meine Untersuchungen des Verdauungskanals einen negativen Erfolg, indem derselbe bei zahlreichen Tieren weder Eier noch freie Embryonen enthielt.

Als Zwischenwirt der *Filaria sanguinis hominis* dienen bekanntlich gewisse Mückenarten, in deren Muskulatur die Nematode im Larvenstadium nachzuweisen ist. Es wäre dann möglich, dass auch der hier erwähnte Rundwurm in den Muskeln der Schaben seine Entwicklung durchmache. In der Tat gelang es mir auch, ohne Schwierigkeit in der quergestreiften Muskulatur der Schenkel und des Prothorax der Schaben aus der Zuckerraffinerie spiralförmig aufgerollte, trichinenähnliche Nematoden vorzufinden, die oft wie von einer ganz feinen (bindegewebigen?) Kapsel umgeben waren und der Grösse und Form nach sehr wohl weiter entwickelte Stadien von den in den Eiern des Parasiten enthaltenen Embryonen sein konnten (Tafel IV, Fig. 5 u. 6).

Um darzulegen, dass es sich hier um keine anderen Parasiten handelte, wurde ferner eine Reihe von Versuchen angestellt, deren Zweck es war, den Parasiten auf Schaben zu übertragen, von deren Muskulatur man mit Sicherheit annehmen konnte, dass sie vor der Ueberführung keine Nematoden enthielt.

Zu den Versuchen benutzte ich Küchenschaben (*Periplaneta orientalis*), die teils mit Eiern von Nematoden, teils mit eihaltigen Rattenexkrementen gefüttert wurden. Die Schaben wurden 42 bis 60 Tage nach der Fütterung untersucht.

Die Versuche sind in folgender Tabelle zu übersehen:

	Zahl	Nematoden wurden ge- funden in
Die Schaben wurden mit Exkrementen gefüttert . . .	18 } 27	17 } 26
Die Schaben wurden mit Eiern gefüttert	9 }	9 }
Nicht gefütterte Kontrollschaben	101	0

So gelang es ohne Schwierigkeit, durch Fütterung eine Ablagerung von Nematoden in der Muskulatur zu erzielen.

Diese wichen in keiner Hinsicht von den bei der *Periplaneta americana* gefundenen ab und wurden ebenfalls wie diese als spiralförmig aufgerollte, trichinenähnliche kleine Nematoden, oft, wie in einer feinen bindegewebigen Kapsel gelagert, nachgewiesen, im Aussehen dann ganz mit dem von Leuckart¹⁾ abgebildeten Larvenstadium der *Spiroptera obtusa* bei der *Tenebrio molitor* übereinstimmend.

1) l. c.

Die Möglichkeit, dass der bei den Schaben vorgefundene Parasit ein anderer als der gesuchte sein sollte, war jetzt fast ganz ausgeschlossen, und es musste als äusserst wahrscheinlich angesehen werden, dass die bei den Ratten nachgewiesene Nematode als Zwischenwirt nicht nur die *Periplaneta americana*, sondern auch die *P. orientalis* benutzen könne. Dies wurde dann durch die unten angeführten Versuche festgestellt, bei denen gesunde, im Institut gezüchtete bunte Ratten mit Schaben (*P. orientalis*) gefüttert wurden, die 6—7 Wochen zuvor mit Fäzes von injizierten Ratten oder mit aus Nematodenweibchen herausgepressten Eiern gefüttert worden waren.

In der Tabelle sind die früher in der „Berliner klinischen Wochenschrift“ publizierten Versuche mit den später fertiggestellten ergänzt.

Zahl der Ratten	Jede Ratte mit Schaben gefüttert, Zahl der verfütterten Nematoden	Nematoden wurden bei Ratten vorgefunden (Gesamtzahl der Ratten)	Nematoden nebst krankhaften Veränderungen im Magen bei Ratten vorgefunden (Zahl der Ratten)	Von den krankhaften Veränderungen fanden sich Geschwulstbildungen bei: (Zahl der Ratten)
E. 6	$\frac{1}{2}$	2	1	0
„ 6	$2\frac{1}{2}$ —5	1	0	0
„ 2	12	0	0	0
F. 8	1—3	3	1	0
„ 16 ¹⁾	15—103	16	13	7
38		22	15	7

Die mit durch Fäzes infizierten Schaben gefütterten Ratten sind mit F. bezeichnet, die mit durch Eier infizierten Schaben gefütterten mit E.

Kontrollversuche: Ratten mit nichtinfizierten Schaben (*P. orientalis*) gefüttert:

43	11—50	0	0	0
----	-------	---	---	---

Aus der Tabelle geht hervor, dass es durch Fütterung von Ratten mit durch Fäzes oder Eier der Nematode infizierten Schaben gelungen ist, an 22 unter 38 Ratten die Nematode zu übertragen, während diese nicht bei einer einzigen von 43 mit nichtinfizierten Schaben gefütterten sich vorfand.

Wenn unter den mit durch Eier infizierten Schaben gefütterten Ratten relativ wenige infiziert wurden, muss die Erklärung teils darin gesucht werden, dass in dieser Versuchsreihe nur geringere Mengen von Schaben verfüttert wurden (von 6 Ratten erhielt jede einzelne nur die Muskulatur von der Hälfte des Prothorax einer einzelnen Schabe). hauptsächlich aber

1) Cfr. S. 258.

darin, dass die verfütterten Schaben mit einer geringeren Zahl reifer Eier gefüttert worden waren.

Es muss als wahrscheinlich betrachtet werden, dass die Nematodenweibchen nur reife Eier in relativ geringer Zahl enthalten, während alle von den Tieren ausgeschiedenen, mit den Fäzes entleerten Eier vollreif sind. Bei Verfütterung von Fäzes werden die Schaben somit leichter infiziert als bei Verfütterung von Eiern, die aus dem Leibe der Nematode künstlich herausgepresst worden sind.

Die Uebertragung von Nematoden durch die *Periplaneta orientalis* verursacht — den hier mitgeteilten Untersuchungen zufolge — keine Schwierigkeiten und wird jetzt ganz regelmässig im Institute bewerkstelligt. Wenn nur Küchenschaben, durch langdauernde Verfütterung eihaltiger Rattenfäzes infiziert, in nicht zu kleiner Anzahl verfüttert werden, gelingt die Infektion der Ratten immer (s. S. 258). Dass die Ratten infiziert sind, kann leicht dadurch festgestellt werden, dass ihre Exkremente etwa 6—8 Wochen nach der Fütterung anfangen, die leicht erkennbaren Eier der Nematode zu enthalten.

Dieses Zeichen der gelungenen Uebertragung muss selbstverständlich ausbleiben, wenn die Ratten nur mit Würmern desselben Geschlechtes infiziert sind, was doch nur selten der Fall ist.

Dass die Schaben infiziert sind, wird durch den Nachweis der trichinenartig aufgerollten, in der Muskulatur eingelagerten kleinen Nematoden ohne Schwierigkeit konstatiert. Der Nachweis gelingt am leichtesten, wenn Partikelchen der Muskulatur des Prothorax oder der Schenkel in Formolalkohol gehärteter Schaben zerzupft werden.

Die Lebensgeschichte der Nematode muss also nach den hier mitgeteilten, vorläufig abgeschlossenen Untersuchungen folgendermassen zusammengefasst werden. Sie lebt in dem Plattenepithel des Vormagens und der Speiseröhre der Ratte, in seltenen Fällen auch in dem Epithel der Zunge und der Mundhöhle, erlangt in diesen Organen Geschlechtsreife und scheidet embryohaltige Eier aus, die mit abgestossenem Epithel abgehen und mit den Exkrementen entleert werden.

Wenn Schaben [*Periplaneta americana* und *orientalis*¹⁾] diese verzehren, entwickeln sich die Eier, und freie Embryonen wandern in die quergestreifte Muskulatur des Prothorax und der Extremitäten der Schaben, wo sie nach etwa 5—6 Wochen oder nach Verlauf eines längeren Zeitraumes als trichinenähnliche, spiralförmig aufgerollte Larven nachgewiesen werden können (Taf. IV, Fig. 5 u. 6).

Werden nun die Schaben von den Ratten gefressen, so werden die Larven aus ihrer Kapsel befreit und wandern dann in den Vormagen der

1) Es ist mir jetzt gelungen nachzuweisen, dass auch *Blatta germanica* als Zwischenwirt benutzt werden kann.

Ratte (zuweilen auch in die Speiseröhre, in das Epithel der Mundhöhle und der Zunge (wie es später besprochen werden soll), wo die Weibchen ungefähr nach Verlauf von 2 Monaten anfangen, embryohaltige Eier auszuscheiden.

Die Nematode ist in vollentwickeltem Zustande von beträchtlicher Grösse (Taf. IV, Fig. 1—3):

Das Männchen etwa $\frac{1}{2}$ —1 cm lang, Diameter etwa 0,1—0,16 mm,

„ Weibchen¹⁾ „ 4—5 „ „ „ 0,2—0,25 „

Die Eier sind oval, klar, von einer doppelt konturierten Membran umgeben, die an den Polen ein wenig dicker ist als an dem übrigen Teil des Umfanges (s. Taf. IV, Fig. 4).

Sie messen etwa 0,06 \times , etwa 0,04 mm und enthalten einen schleifenförmig aufgerollten Embryo mit ringgeteilter Kutikula.

Die nähere zoologische Untersuchung der Nematoden ist von mir, als Nicht-Sachverständigem, Herrn Mag. scient. Hj. Ditlevsen, Assistenten am zoologischen Museum der Universität Kopenhagen, übertragen worden. Er hat die Nematoden der Ratten aus Dorpat, der Ratten aus der Zuckerrefinerie und der Ratten der verschiedenen Versuchsreihen untersucht und festgestellt, dass es sich um ein und dieselbe Art aus dem Genus *Spiroptera* handelt. Das Männchen ist ausgestattet mit einer grossen Bursa, zwei Spikeln von verschiedener Länge und vier präanalen sowie vier postanalen Papillen an jeder Seite.

Der Parasit unterscheidet sich hierdurch sowohl von der *Spiroptera obtusa* wie von der von Galeb beschriebenen *Filaria rhytipleurites* und ist eine bisher nicht beschriebene Art.

Ueber die Morphologie und Biologie dieses Parasiten wird später ein ausführlicher Bericht erscheinen.

So war es denn gelungen, die ursprünglich nachgewiesene Nematode wiederzufinden. Dass diese in kausalem Verhältnis zu den Geschwulstbildungen stand, ging nicht nur daraus hervor, dass Geschwülste nur zusammen mit Parasiten vorgefunden waren, sondern auch daraus, dass es gelungen war, durch Uebertragung der Parasiten auf gesunde Laboratoriums-ratten Geschwülste von ganz demselben Typus hervorzurufen.

Unter den im ganzen untersuchten 118 Ratten [61 wilde (*Mus decumanus*), 57 mit Schaben (*P. americana*) gefütterte Laboratoriums-ratten] befanden sich 94, deren Magenfundusteil *Spiroptera* enthielt. Bei 39 war der Parasit die einzige Abnormität des Magens, bei 55 fanden sich gleichzeitig anatomische Veränderungen. Es ist möglich, dass diese Zahl etwas zu klein ist, da die makroskopisch

1) Ich habe neuerdings zwei noch grössere Weibchen (Länge etwa 8 und 10 cm) gefunden.

normal befundenen, stark kontrahierten Magen der in der Zuckerraffinerie eingefangenen Ratten nicht in allen Fällen mikroskopisch untersucht wurden.

Diese Veränderungen stimmten — wie schon erwähnt — im ganzen mit den bei den Ratten aus Dorpat ursprünglich vorgefundenen überein, und es wurden — vereinzelte Magen ausgenommen (s. später) — nur quantitative Verschiedenheiten nachgewiesen.

Es zeigte sich, dass der Parasit nicht allein auf den Magen lokalisiert sein kann, sondern auch auf das Epithel der Speiseröhre (s. Taf. IV, Fig. 7), in einzelnen Fällen ausserdem auf das Epithel der Zunge und der Mundschleimhaut.

Unter 34 mit Schaben gefütterten Laboratoriumsratten fanden sich 22, bei denen nicht nur der Magen, sondern auch die Speiseröhre Nematoden enthielt, bei einzelnen (4—5) fanden sich solche auch in dem Zungenepithel, bei einer ferner im Epithel der Mundhöhle.

Auch in der Schleimhaut dieser Organe können krankhafte Veränderungen von derselben Art wie die im Magen vorkommenden gleichzeitig mit der Nematode sich vorfinden. Diese Veränderungen sind aber in der Regel viel weniger ausgesprochen als im Magen und müssen in den meisten Fällen als leicht bezeichnet werden (s. unten). Bei 16 von den genannten 22 Ratten fanden sich krankhafte Veränderungen in dem Epithel der Speiseröhre, wo auch Nematoden nachgewiesen wurden. In einzelnen Fällen kann die Speiseröhre das wahrscheinlich primär affizierte Organ sein. Dieses geht daraus hervor, dass das Epithel der Speiseröhre in diesen Fällen geschlechtsreife, vollentwickelte Nematoden enthält, während nur kleinere Parasiten, die Geschlechtsreife nicht erlangt haben, im Magen vorgefunden werden.

Bei keinem Tiere ist die Speiseröhre affiziert gewesen, ohne dass der Magen gleichzeitig krankhafte Veränderungen dargeboten hat.

Im Pylorusteil des Magens, im Darmkanal oder in den anderen Organen ist der Parasit — trotz sehr eingehender Untersuchungen — nie nachgewiesen.

Die hier beschriebene Spiropteraart schmarotzt folglich nur in dem obersten, mit Plattenepithel bekleideten Teil des Verdauungskanal.

Ein einziges Mal habe ich eine Spiroptera in einer Vene der Schleimhaut gesehen, habe übrigens den Wurm und freie Eier nur in dem Plattenepithel des Vormagens gefunden. Man findet ihn hier auf dem Uebergang zwischen Stratum corneum und Stratum granulosum gelagert (s. Taf. IV, Fig. 8—12), wo er unregelmässig gewundene Kanäle zwischen den Zellen hervorbringt. Er liegt meist vom Epithel ganz bedeckt, ragt jedoch bisweilen in die Kavität des Magens (s. Taf. IV, Fig. 9) frei hinein. In seltenen Ausnahmefällen habe ich ihn ein wenig tiefer im Epithel an-

getroffen, ohne dass er doch jemals in die basale Schicht desselben hineinreicht. In nicht verdickten Schleimhäuten ist der erwachsene Wurm sehr leicht zu beobachten (s. Taf. V, Fig. 17), besonders wenn die Magenwand bei durchfallendem Licht untersucht wird. Bisweilen lässt er sich sogar in dünnen Wänden dilatierter Mägen von aussen durch die Ventrikelwand nachweisen. Schon bei der Betrachtung der Aussenseite des Magens vor dem Eröffnen wird man ihn dann nachweisen können. Selbstverständlich entgehen die kleineren Männchen leicht der Aufmerksamkeit, und die besonders stark kontrahierten Magen müssen deshalb mittels einer Lupe oder mikroskopisch untersucht werden. Wenn die Magenschleimhaut pathologisch verdickt und der Wurm von dicken Epithelschichten umgeben ist, ist es oft unmöglich, ihn bei der makroskopischen Untersuchung nachzuweisen.

Die anatomischen Veränderungen im Magen sind dem Sitz des Parasiten entsprechend allein auf den Vormagen lokalisiert, während der Pylorusteil stets normal vorgefunden ist.

Die Veränderungen¹⁾ können der Uebersicht halber in 1. leichte, 2. ausgesprochene und 3. starke Veränderungen und Geschwulstbildungen eingeteilt werden. Diese Gruppen gehen glatt ineinander über ohne scharfe Grenzen. Sie weichen makroskopisch nur quantitativ ab, bei mikroskopischer Untersuchung finden sich hingegen einzelne andere Abweichungen, die im Folgenden besprochen werden sollen.

Leichte Veränderungen fanden sich bei 16 Ratten vor (5 wilden Ratten aus der Raffinerie, 11 mit *P. americana* gefütterten bunten Ratten). In stark kontrahierten Mägen lassen diese Veränderungen sich bei der makroskopischen Untersuchung nicht genau beurteilen, während sie in stark dilatierten Mägen verhältnismässig leicht nachweisbar sind.

Die Schleimhaut des Vormagens ist dann leicht verdickt, weniger durchsichtig als in normalen Vormägen. Die Verdickung tritt fleckenweise oder diffus ausgebreitet auf, in ersterem Falle auf Partien lokalisiert, deren Epithel Nematoden enthält.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich, dass in diesen Fällen die Verdickung der Schleimhaut hauptsächlich durch Proliferation des Oberflächenepithels, besonders des Stratum corneum, weniger des Stratum spinosum, hervorgerufen worden war. Bei einzelnen Ratten war dies das einzige Krankheitsphänomen, in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle fanden sich gleichzeitig leichtere Entzündungserscheinungen, die in einer Anhäufung teils von eosinophilen Leukozyten in der Tunica propria der Schleimhaut, teils von Plasmazellen, eosinophilen, wie spärlichen neutro-

1) Ueber die histologischen Veränderungen wird später eine ausführliche Mitteilung erscheinen, in welcher die feineren Details genauer beschrieben werden sollen.

philen Leukozyten und wenigen Lymphozyten in der Submukosa bestanden. Diese Haut war in einigen Fällen zugleich auch ödematös verändert. Die tieferen Schichten der Wand enthielten keine krankhaften Veränderungen.

Veränderungen dieser Art waren, wie erwähnt, oft ausschliesslich auf Stellen lokalisiert, wo das Epithel Nematoden enthielt, die in diesen Fällen — wie es unten besprochen werden soll — oft nur in sehr geringer Anzahl nachgewiesen werden konnten.

Als Beispiele derartiger leichter Veränderungen seien hier angeführt:

Versuchsreihe II. Nr. 10.

Bunte Ratte, 23.—25. Juni mit 8—9, und 25. November 1911 bis 4. Februar 1912 mit im ganzen etwa 65 Schaben (*P. americana*) gefüttert. † 26. März 1912. Der Magen mässig dilatiert, normale Grösse. Die Schleimhaut des Vormagens enthält eine einzelne Spiroptera (weibl.), in deren Nähe das Epithel leicht verdickt ist. Der Vormagen sonst normal, wie die Pars pylorica, Speiseröhre, Mundhöhle und Zunge.

Bei mikroskopischer Untersuchung findet sich an dem verdickten Gebiet in der Nähe des Wurms epitheliale Hyperplasie mit leichter Hyperkeratose, sowie Hyperplasie der tieferen Zellschichten. In der Tunica propria der Schleimhaut und in der Submukosa findet sich eine Menge polymorphkerniger Leukozyten, von denen die Mehrzahl eosinophil ist, in der Submukosa zugleich ein leichtes Oedem. Vereinzelte Plasmazellen. Musc. mucosae, Muscularis und Serosa normal. Sonst nichts Abnormes.

Versuchsreihe IV. Nr. 9.

Bunte Ratte, 30. August bis 20. September 1911 mit im ganzen 25 bis 26 Schaben (*P. americana*) gefüttert. † 21. November 1911. Der Magen von normaler Grösse. Im Vormagen finden sich 3 Spiroptera (2 männl., 1 weibl.), in deren Nähe eine leichte Verdickung der Schleimhaut und Hyperkeratose beobachtet wird. Im Stratum corneum leichtes Oedem, leichte Hyperplasie und Tiefenwachstum des Epithels. In der Schleimhaut und im Bindegewebe der Submukosa leichtes Oedem und zahlreiche polymorphkernige Leukozyten, von denen die Mehrzahl eosinophil ist. Die Anzahl der Plasmazellen vermehrt. Sonst nichts Abnormes. Die Pars pylorica, Speiseröhre, Zunge und Mundhöhle normal.

Versuchsreihe II. Nr. 8.

Bunte Ratte, 23.—25. Juni 1911 mit 8—9 Schaben (*P. americana*) gefüttert. † 8. November 1911. Der Magen stark dilatiert, misst von Seite zu Seite 4 cm, von oben nach unten (im Fundusteil) $2\frac{1}{2}$ cm. Es finden sich 5 Spiroptera (2 grosse weibl., 3 männl.) im Epithel des Vormagens, dessen Schleimhaut sonst ungefähr normal ist; nur ganz vereinzelt werden minimale, zweifelhafte Veränderungen beobachtet.

Bei mikroskopischer Untersuchung findet sich nur schwache epitheliale Hyperplasie, in der Submukosa liegen kleine Anhäufungen von Plasmazellen und polymorphkernigen Leukozyten, von denen eine Menge eosinophil sind. Der Vormagen sonst normal, ebenso wie die Pars pylorica, Speiseröhre, Zunge und Mundhöhle.

Ausgesprochene Veränderungen fanden sich bei **23** Ratten (4 wilden aus der Raffinerie, 19 mit Schaben gefütterten bunten). Die Verdickung der Schleimhaut ist stärker und oft diffus verbreitet. Die Oberfläche ist uneben, höckerig, mit krater- oder wallförmigen, längs-laufenden Vorsprüngen und kleinen Papillomen (s. Taf. V, Fig. 18—28).

Bei mikroskopischer Untersuchung fanden sich in diesen Fällen teils dieselben Erscheinungen wie in der ersten Gruppe, nur stärker entwickelt und mehr ausgebreitet, teils Entzündungsprozesse mehr chronischer Art.

Das Epithel war weit mehr, oft sehr stark verdickt, die Entzündungserscheinungen in der Regel mehr ausgesprochen. Die Tunica propria der Schleimhaut enthielt oft eosinophile Leukozyten in grossen Mengen, die Anhäufungen von Plasmazellen waren nicht selten sehr umfangreich, und die fixen Bindegewebelemente durch starkes Oedem von einander getrennt. In einzelnen Fällen fanden sich ausserdem noch schwache Entzündungserscheinungen in der Muskularis, in mehreren Fällen Proliferation des Bindegewebes, sowohl in der Schleimhaut als auch in der Submukosa.

Ebenso ausgesprochen waren die Veränderungen des Epithels, dessen oberste desquamierende Hornschicht nicht selten ödematös war, und polymorphkernige Leukozyten wie kleine Abszesse, zwischen nekrotischen Hornlamellen gelagert, enthielt. Parakeratose wurde oft vorgefunden. Die Proliferation des Epithels bezog sich nicht allein auf die Hornschicht, sondern auch auf das Stratum spinosum, und zwischen den Bindegewebspapillen der Schleimhaut fanden sich häufig lange Epithelzapfen.

Dass hier tatsächlich ein Tiefenwachstum des Epithels vorlag, ging aus der Beziehung desselben zu der Musc. mucosae hervor. Nicht selten war diese Haut von Epithelzapfen in die Tiefe gedrängt und oft so durchbrochen, dass sich Epithel, das die Musc. mucosae durchwachsen hatte, unterhalb dieser Haut gelagert fand. In 2 Fällen wurde starke Epithelproliferation mit heterotopem Tiefenwachstum als die einzigen krankhaften Veränderungen vorgefunden. Entzündungserscheinungen wurden dabei nicht beobachtet.

Wilde Ratte (*M. decumanus*) aus der Zuckerraffinerie. † 9. Oktober 1911 (s. Taf. V, Fig. 20 u. 21). Der Magen sehr gross. Die Wand des Vormagens nicht durchsichtig. Die Schleimhaut verdickt. Die Epithelbekleidung ist von milchartiger, weisslicher Farbe, uneben, faltig, und enthält etwa 20 grosse, geschlängelte Würmer. Stellenweise kleine, runde, knötchenförmige Vorsprünge (s. Fig. 20); am Uebergange zwischen Pars pylorica und dem Fundusteil eine etwa kugelförmige Epithelcyste von etwa 9 mm im Diameter, teilweise unter der Schleimhaut der Pars pylorica gelagert (war auf die nicht photographierte Magenhälfte lokalisiert). Die Cyste enthält einzelne Haare.

Bei mikroskopischer Untersuchung findet sich überall Hyperplasie des Epithels, das oft als dicke Zapfen in die Tiefe hineinwächst, die Musc. mucosae vor sich herschiebend. Bei einem knötchenförmigen Vorsprung (s. Fig. 20), welcher

im Bau mit einem minimalen Papillom übereinstimmt, findet sich die *Musc. mucosae* durchbrochen. Das kleine Papillom ist überwiegend von hyperplastischem Epithel aufgebaut, der Grundstock besteht aus der *Tunica propria* angehörigen Fibrillen. Es werden nirgends Anhäufungen von Leukozyten vorgefunden. Die Zahl der Plasmazellen übersteigt nicht die Norm. Das Bindegewebe der Schleimhaut, die Submukosa, Muskularis und Serosa im ganzen normal. Auch nicht in der Nähe der grossen Epithelcyste werden Entzündungserscheinungen beobachtet. Speiseröhre normal.

Versuchsreihe V. Nr. 6.

Bunte Ratte, 21.—30. September 1911 mit etwa 44 Schaben (*P. americana*) gefüttert. † 20. November 1911. Der Magen von normaler Grösse. Das Epithel des Vormagens verdickt. Pars pylorica normal. Bei mikroskopischer Untersuchung findet sich überall Hyperplasie und Tiefenwachstum des Epithels. An einer Stelle ist die *Musc. mucosae* von einem dicken Epithelzapfen durchbrochen. Das Epithel enthält vereinzelte Würmer mit embryonenhaltigen Eiern. Keinesicheren Entzündungserscheinungen. Keine Anhäufung von Leukozyten oder Plasmazellen. Die Submukosa, Muskularis und Serosa normal. In der Speiseröhre einzelne Parasiten, sonst nichts Abnormes. Die Zunge normal.

In diesen Fällen fanden sich also keine Veränderungen entzündlicher Natur. In anderen Fällen derselben Gruppe traten die Entzündungserscheinungen nur schwach hervor. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wurde aber — wie bereits erwähnt — ausgesprochene Entzündung vorgefunden.

Beispielsweise sei folgendes angeführt:

Versuchsreihe IV. Nr. 12. (Taf. V, Fig. 18 u. 19.)

Bunte Ratte, 30. August bis 20. September 1911 mit etwa 25, 30. November 1911 bis 12. Dezember 1912 mit 9—10 Schaben (*P. americana*) gefüttert. † 12. Dezember 1912.

Der Magen (s. Fig. 18) von normaler Grösse. Die Epithelbekleidung ist überall uneben und verdickt. Im unteren Teil der Speiseröhre vielleicht auch Epithelverdickung.

Bei mikroskopischer Untersuchung (s. Fig. 19) findet sich beträchtliche Hyperplasie und Tiefenwachstum des Epithels; Hyperkeratose, Desquamation und Nekrose der Hornschicht. Stellenweise Parakeratose. Ueberall zahlreiche Spiroptera, von denen ein Teil reife Eier enthält. Fleckenweise lokalisiertes Oedem des Stratum corneum und granulosum. Nur das Stratum corneum enthält Bakterien und zwar besonders in den obersten Schichten. In der *Tunica propria* der Schleimhaut, an verschiedenen Stellen der *Muscularis mucosae* und in der Submukosa Anhäufungen von Fibroblasten, spindelförmigen Bindegewebszellen und Plasmazellen. Hier und da eosinophile Leukozyten. Muskularis und Serosa normal. In der Speiseröhre epitheliale Hyperplasie und vereinzelte Parasiten. Pars pylorica, Mundhöhle und Zunge normal.

Versuchsreihe V. Nr. 7. (Taf. V, Fig. 24—26.)

Bunte Ratte, 21. bis 30. September 1911 mit etwa 44 Schaben (*P. americana*) gefüttert. † 21. November 1911.

Der Magen von normaler Grösse (s. Fig. 24). Im Fundusteil ist die Schleimhaut verdickt. Die Epithelbekleidung uneben, enthält zahlreiche eihaltige Würmer. Starke Hyperplasie, Hyperkeratose (s. Fig. 25 u. 26) und Tiefenwachstum des Epithels, das stellenweise durch die Muscularis mucosae in die Submukosa hineinwächst.

Die Hornschicht des Epithels ist an zahlreichen Stellen nekrotisch, dann und wann ödematös verändert und mit polymorphkernigen Leukozyten infiltriert. Ausgesprochene Parakeratose. In der Tunica propria der Schleimhaut findet sich ebenso wie in der Submukosa Proliferation der fixen Bindegewebelemente und Anhäufungen meistens eosinophiler Leukozyten. In der Submukosa ist die Zahl der Plasmazellen stark vermehrt. Muskularis und Serosa durchgehend normal; stellenweise sind jedoch auch diese Häute von den Entzündungserscheinungen affiziert. In der Speiseröhre werden ähnliche, aber weniger ausgesprochene Veränderungen vorgefunden. Mundhöhle und Zunge normal.

Das heterotop wachsende Epithel bildete in diesen Fällen geschlossene und von dem Bindegewebe abgegrenzte Zapfen. In dem folgenden Falle wurden jedoch Phänomene beobachtet, die als beginnendes invasives Wachstum, dem Bild der frühesten Stufen des Kankroids ähnlich, betrachtet werden mussten.

Versuchsreihe II. Nr. 7. (Taf. V. Fig. 22 u. 23.)

Bunte Ratte, 23. bis 25. Juni 1911 mit 8—9 Schaben (*P. americana*) gefüttert. † 15. September 1911.

Der Magen von normaler Grösse. Die Schleimhaut des Vormagens sehr verdickt. Die Epithelbekleidung uneben (s. Fig. 22), Pars pylorica normal. Es findet sich starke epitheliale Hyperplasie, Hyperkeratose, stellenweise Parakeratose; die oft nekrotischen Hornschichten enthalten zahlreiche eihaltige Parasiten und fleckenweise polymorphkernige Leukozyten. Starkes Tiefenwachstum der unteren Epithelschichten; an einem einzelnen Gebiet (s. Fig. 23) ist die Muscularis mucosae durchbrochen, und in der Submukosa findet sich hier eine von dem umgebenden Bindegewebe nicht scharf abgegrenzte Epithelmasse. Das Bindegewebe enthält freigelagerte Häufchen und Zapfen von Epithelzellen, von denen einzelne beginnende Verhornung und Zwiebelzellenbildung zeigen. In der Tunica propria der Schleimhaut starke Entzündungserscheinungen, zahlreiche Plasmazellen und Leukozyten, von denen die Mehrzahl eosinophil ist. In den tieferen Schichten der Submukosa ist das Bindegewebe ödematös verändert. Muskularis und Serosa normal.

In den am meisten ausgesprochenen Fällen dieser Gruppe treten die Erhöhungen der Schleimhaut so stark hervor, dass sie schon bei makroskopischer Betrachtung als unzweifelhafte kleine Papillome bezeichnet werden müssen (s. Taf. V, Fig. 27 u. 28).

Der zentrale Bindegewebsgrundstock dieser Papillome entsteht durch eine Proliferation der fixen Bindegewebelemente der Submukosa, die auch in den Papillomen häufig mit eosinophilen Leukozyten und Plasmazellen infiltriert sind. In der Regel enthält der Grundstock zugleich Bündel von Muskelfasern der Muscularis mucosae.

Diese Fälle bilden den Uebergang zu der dritten Gruppe, deren Veränderungen als papillomatöse, teilweise mächtige Geschwulstbildungen zu bezeichnen sind. Es liegen im ganzen 16 derartige Fälle vor, die alle in den untenstehenden tabellarischen Uebersichten kurz beschrieben sind (Figuren auf den Tafeln VI—XII).

In 1 Falle war der Magen sehr vergrössert, die Wand des Vormagens beträchtlich verdickt und ausserdem an der Schleimhautoberfläche mit einer Unmenge von hanfsamengrossen und grösseren wallförmigen Vorsprüngen besetzt (s. Taf. XII, Fig. 77). In 8 Fällen (Taf. VI—X—XI, Fig. 31—33, 59, 62—63, 70 u. 71) war die Wand so stark verdickt, dass sie auf Durchschnitten $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ cm mass. Mächtige polypöse und wallförmige Exkreszenzen, von Bindegewebe und Epithel aufgebaut, ragten dann in die Höhle des Vormagens hinein und verkleinerten sie sehr bedeutend. In 4 anderen Fällen (Taf. VI—VIII, Fig. 34, 37, 40, 44 u. 45) war die Kavität völlig obliteriert und von mächtigen, unregelmässig verzweigten, papillomatösen Vorsprüngen und Wällen ausgefüllt, die die Mündung der Speiseröhre ganz oder teilweise absperreten und von dem Fundusteil in die Pars pylorica hineinragten. Der Magen war in allen diesen Fällen schwer und fest, die Aussenseite des Vormagens uneben, buckelig, mit flachen, diffus abgegrenzten oder kugelförmigen gelbweissen, aus in der Submukosa gelagerten Epithelcysten bestehenden Prominenzen besetzt. An einzelnen Magen fanden sich ausserdem hanfsamengrosse, gestielte, kleine Knoten, die frei von der Serosa emporragten.

In 3 Fällen (Taf. VIII—IX, Fig. 48, 51—54, 57) boten die Mägen ein etwas abweichendes Bild dar, indem sie bei diesen Ratten nicht von multiplen kleineren, polypösen Exkreszenzen, sondern von einzelnen kolossalen, etwa walnussgrossen, unregelmässig knollenförmigen Geschwülsten ausgefüllt waren. Die Geschwülste waren im wesentlichen von rötlichem Bindegewebe aufgebaut und mit einer 2—5 mm breiten weissgelben Epithelverbrämung bekleidet (s. Fig. 57). In allen 3 Fällen entsprang die Geschwulst dem Vormagen, lateral von der Kardia, und erstreckte sich von hier aus in die Kavität, indem sie die Wand des Vormagens in ihre Basis hineinzog. In 2 dieser Fälle war die Höhle des ganzen Magens so gut wie obliteriert, bei einer Ratte war jedoch ein Teil der Pars pylorica für die Passage freigelassen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich die Veränderungen auch in 12 dieser 16 Fälle¹⁾ hauptsächlich durch eine weitere Entwicklung der früher beschriebenen Erscheinungen verursacht.

1) In 14 dieser 16 Fälle ist in jedem Fall die ganze Wand der einen am meisten veränderten Hälfte des Vormagens in zahlreichen Partien in

Die Entwicklung des Prozesses muss folgendermassen aufgefasst werden:

Von heterotop in der Submukosa gelagertem Epithel entstehen unter weiterer starker Neubildung keratinisierter Zellen grosse Epithelanhäufungen, die sich in zahlreichen Schnitten als geschlossene Cysten zeigen (bis 5 mm Durchmesser) (Taf. VI—VII, Fig. 35, 36, 38, 39, 41, 42; Taf. VIII, Fig. 46 u. 47). Diese in der Submukosa gelagerten Cysten sind mit konzentrischen Schichten verhornter, flacher, kernloser Zellen ausgefüllt, während die Wandbekleidung aus Zellen, die den tieferen Schichten des Epithels angehören, besteht. Von geschlossenen Cysten war jedoch keine Rede; in allen diesen Fällen handelte es sich um kryptenförmiges Tiefenwachstum in Verbindung mit dem Oberflächenepithel, was oft in Serienschnitten leicht nachweisbar war.

Gleichzeitig mit dem starken heterotopen Wachstum des Epithels geht in dem Gewebe der Submukosa eine sehr bedeutende Proliferation vor sich, wodurch verzweigte, korallenförmige, wallförmige, röhren- oder kraterförmige Bindegewebsprominenzen, von den hyperplastischen Epithelschichten gedeckt, in die Höhle als $\frac{1}{2}$ bis 1 cm hohe Papillome hineinragen (Taf. VI bis VII, Fig. 35, 39, 41—43; Taf. VIII, Fig. 46 u. 47).

Bei noch weiterer Entwicklung und Zusammenwirkung dieser verschiedenen Prozesse treten die gewaltigsten Veränderungen auf, teils enorme Papillombildungen, teils Bildung sehr grosser Epithelkrypten (s. besonders Taf. VIII, Fig. 46 u. 47). Diese entstehen dadurch, dass das heterotop gelagerte Epithel unter weiterer starker Proliferation, namentlich der Zellen der Hornschicht, die Fasern der Muscularis mucosae zersprengt, das Bindegewebe der Submukosa zusammendrückt und es nach den Seiten schiebt, bis die wachsenden Epithelmassen an Stellen gelangen, wo das Bindegewebe selbst in starkem Wachstum begriffen ist. Hier werden den Epithelmassen laterale Grenzen gesetzt, sie werden von dem ringsherumliegenden proliferierenden Bindegewebe eingeschlossen. Schreitet die Proliferation fort, so leiden die tiefsten Bindegewebsbündel in der Submukosa gleich wie die Fasern der Muskularis. Diese Elemente werden atrophisch, können vollständig schwinden, und die Magenwand besteht dann aus cystischen, divertikelähnlichen Epithelkrypten (s. Taf. VII u. VIII), die nach innen zu mit dem Lumen des Magens kommunizieren, nach aussen nur durch die Serosa oder durch Serosa und Muskularis begrenzt werden und sich auf der Aussen- seite des Magens als die oben erwähnten gelbweissen Knoten oder Erhöhungen abheben. In Schnittpräparaten sieht man die Krypten oft als abgeschlossene

Serienschnitten mikroskopisch untersucht worden, während die zweite Hälfte für Demonstrationszwecke konserviert worden ist. In 2 Fällen wurde die Wand des ganzen Vormagens untersucht. Die Vormägen der 3 Ratten aus Dorpat wurden grösstenteils komplett in Serien zerlegt.

Cysten (bis zu 5 mm Durchmesser), mit konzentrischen Lagen verhornter, flacher, kernloser Zellen angefüllt und mit einer Wandbekleidung von Zellen, die zu den tiefen Schichten des Oberflächenepithels gehören.

In allen diesen Fällen (s. Tab. II) fanden sich ausgesprochene Entzündungserscheinungen, die wie in der früher beschriebenen teils aus Anhäufungen grösstenteils eosinophiler Leukozyten und Plasmazellen, teils aus Proliferationserscheinungen der fixen Bindegewebelemente bestanden. Das Epithel enthielt oft Leukozytenanhäufungen in so grosser Ausdehnung, dass sie kleine Abszesse genannt werden müssten. Häufig war Oedem sowohl im Epithel als in der Tunica propria der Schleimhaut und Submukosa vorhanden. Die Veränderungen waren gewöhnlich in den obersten Schichten der Magenwand am stärksten ausgesprochen, indem Muskularis und Serosa oftmals nur in geringerer Ausdehnung und in geringerem Grade betroffen waren. Auch war die Wand nicht überall im Vormagen in gleichem Grade affiziert; nicht selten fanden sich Partien, die im Vergleich mit den unmittelbar nahegelegenen nur relativ geringgradig angegriffen genannt werden müssten. Besonders interessant ist somit die wechselnde Intensität, mit welcher Entzündungsphänomene in benachbarten Bezirken auftreten können, selbst wenn die Hyperplasie und das Tiefenwachstum des Epithels ganz dieselben sind. Fig. 43 (Taf. VII) illustriert dies Verhältnis. Es findet sich hier eine Partie mit bedeutender Hyperplasie und heterotopem Tiefenwachstum des Epithels ohne Entzündungserscheinungen in der Tunica propria der Schleimhaut oder in der Submukosa, nur in der

Tabelle II.

I. Wilde Ratten (<i>Mus decumanus</i>)	
1. Erwachsene männl. Ratte (D genannt) † am 12. 6. 1911.	<p>Magen: Beinahe normale Grösse, Aussenseite des Vormagens weiss-gelb, buckelig mit flachen Prominenzen.</p> <p>Vormagen: Die Schleimhaut überall in unregelmässige, wallförmige, papillomatöse Vorsprünge umgewandelt, die von der Submukosa ausgehen und von kolossalen schmutzig-gelben Schichten von Epithel bekleidet sind. Im Epithel zahlreiche Haare.</p> <p>Pars pylor.: Normal.</p> <p>Speiseröhre: Epitheliale Hyperplasien und schwache papillomatöse Veränderungen.</p> <p>Zunge: }</p> <p>Gingiva: } Stechnadelkopfgrosse Ulzerationen.</p> <p>Mundhöhle: }</p>

desquamierten Hornschicht finden sich einzelne Leukozytenhaufen. In der Nachbarschaft waren aber die entzündlichen Prozesse deutlich ausgesprochen.

Bei den erwähnten 3 Ratten (Tab. III), deren Vormagen keine multiplen unregelmässigen Prominenzen, sondern nur eine vereinzelte knollenförmige Geschwulstbildung enthielt, fanden sich entsprechende histologische Abweichungen, die dadurch verursacht waren, dass die Neubildung des Bindegewebes in diesen Fällen ganz dominierte, während die Epithelproliferation — wenn auch sehr bedeutend und von heterotopem Tiefenwachstum begleitet — weit weniger hervortrat. Das Bindegewebe des Grundstocks war zugleich mehr fibrös als in den übrigen Fällen, an einzelnen Stellen auch hyalin verändert. Die Struktur erinnerte in einem Fall an einigen Stellen ganz an Sarkom, wie es im Folgenden wieder besprochen werden soll.

Auch in einem dieser Vormagen liess sich in einzelnen Bezirken Tiefenwachstum des Epithels ohne entzündliche Veränderungen der unterliegenden Schichten sehr schön nachweisen (s. Taf. VIII, Fig. 50).

Diese Fälle wichen also (die in einem Fall auftretenden sarkomähnlichen Veränderungen ausgenommen) in Wirklichkeit nur in quantitativer Beziehung von den übrigen der beschriebenen Typen ab. Werden diese 3 Fälle mitgerechnet, so sind es bisher im ganzen 12.

Das Resultat der Untersuchungen dieser Ratten (9 wilder aus der Raffinerie, 3 bunter mit *P. americana* gefüttert) lässt sich in den beigegeführten Tabellen II und III übersehen.

Auch die Vormägen der Ratten aus Dorpat zeigten dieselbe Struktur.

Tabelle II.

aus der Zuckerraffinerie.	
<p>Mikroskopische Untersuchung:</p> <p>Vormagen: Sehr beträchtliche Hyperplasie und Tiefenwachstum des Epithels, Anhäufung von polymorphkernigen, grösstenteils eosinophilen Leukozyten sowie Lymphozyten in der Schleimhaut und in der Submukosa. In letzterer auch Anhäufung von Plasmazellen, Granulationsgewebe, und Proliferation der fixen Bindegewebelemente, die in Verbindung mit Fasern der Musc. muc. den Grundstock mächtiger Papillome bilden. An mehreren Stellen wird die Musc. muc. von dem in die Tiefe hinabwachsenden Epithel durchbrochen, das hier und dort in der Submukosa mit verhornten Zellen gefüllte Cysten bildet. Muskularis und Serosa normal. Kein invasives Epithelwachstum. Im Epithel zahlreiche eihaltige Spiroptera, von denen mehrere in das Lumen frei hineinragen. Aus einem kleinen Gebiet der einen Magenhälfte werden ohne Schwierigkeit 33 isoliert, es finden sich ausserdem mehrere im Epithel.</p> <p>Pars pylor.: Normal.</p> <p>Speiseröhre: Die gleichen Erscheinungen und beginnende Papillomatose, zahlreiche völlig entwickelte Parasiten.</p> <p>Zungenschleimhaut: Epitheliale Hyperplasie, Desquamation, Nekrose und heftige akute, bis in die Muskulatur hinabreichende Entzündung. Vereinzelt Parasiten.</p>	<p>Darmkanal normal, in den Organen keine Metastasen. Bei d. mikroskopischen Untersuchung (Lungen, Milz, Leber, Nieren, Pankreas, Omentum, mesenteriale, retroperitoneale, zervikale Lymphdrüsen, Speicheldrüsen, Harnblase, Columna) werden keine Metastasen und keine Parasiten gefunden.</p>

- | | |
|--|--|
| <p>2. Erwachsene männl. Ratte (E genannt), am 27. 6. 1911 eingefang., † 24 Tage später, am 21. 7. 1911.</p> | <p>Magen: Die Aussenseite des Fundusteils von groben Falten durchzogen, gleicht im Aussehen der Gehirnoberfläche.
 Vormagen: Die Innenseite der kolossal verdickten Magenwand mit mächtigen, verzweigten, papillomatösen Prominenzen besetzt, die das Lumen des Vormagens ganz ausfüllen (<i>Tafel VI, Fig. 34</i>).
 Pars pylor.: Normal.
 Speiseröhre: Im unteren Teil epitheliale Hyperplasie. Oberer Teil normal.
 Zunge:
 Mundschleimhaut: } Kleine oberflächliche Substanzverluste.</p> |
| <p>3. Jüngere, stark abgemagerte weibl. Ratte (N genannt), † am 17. 10. 1911 nach etwa 3 monatiger Isolation im Institute.</p> | <p>Magen (<i>Tafel VI, Fig. 37</i>): Sehr gross, fest und schwer. Die Aussenseite des Fundusteils ist weissgelb und gleicht Gehirnwindungen.
 Vormagen: Die Kavität vollständig von grossen Papillombildungen obliteriert.
 Pars pylor.: Normal.
 Speiseröhre: Normal.
 Mundhöhle: Normal.</p> |
| <p>4. Erwachsene männl. Ratte (O genannt), † am 3. 11. 1911 nach etwa 4 monat. Isolation im Institute.</p> | <p>Magen (<i>Tafel VI, Fig. 32</i>): Die Oberfläche ziemlich glatt.
 Vormagen: Starke, geschwulstähnliche Verdickung der Wand, die $\frac{1}{2}$—$\frac{3}{4}$ cm misst, so dass die Kavität stark vermindert ist. Die Verdickung beruht teils auf papillomartigen Vorsprüngen, teils auf wallförmigen Bildungen, durch Hyperplasie des Oberflächenepithels und der Elemente der Submukosa hervorgerufen.
 Pars pylor.: Normal.
 Speiseröhre: Normal.
 Mundschleimhaut: Normal.
 Rachen: Normal.</p> |

Mikroskopische Untersuchung:

Tafel VI—VII, Fig. 35 und 36.

Vormagen: Die Veränderungen sind hauptsächlich von gleicher Art, wie die oben beschriebenen. Sehr starke Papillombildung (s. Fig. 36). Hyperplasie und Tiefenwachstum des Epithels, so dass der Musc. muc. stellenweise in die Tiefe hinabgedrängt und mitunter durchbrochen ist. Die Submukosa enthält dann Epithelcysten von 5—6 mm Durchmesser. Ausgesprochene Entzündungserscheinungen von gleicher Art wie bei Ratte D. (Nr. 1). Muskularis und Serosa normal. Nirgends invasives Epithelwachstum. Ueberall im Epithel des Vormagens zahlreiche, grosse, teilweise eihaltige Spiroptera. Eine Schleimhautvene eines Papilloms enthält eine Spiroptera.

Pars pylor.: Normal.

Speiseröhre: Hyperplasie und Tiefenwachstum des Epithels, sowie Entzündungserscheinungen von gleicher Art wie im Magen. Grosse, teilweise eihaltige Parasiten.

Zunge: An der Oberfläche Erosion mit Abstossen und Nekrose des Epithels. Keine Parasiten.

Mundhöhle: Keine Parasiten.

Tafel VI—VII, Fig. 38 und 39.

Vormagen: Die Veränderungen sind von ganz gleicher Art wie bei den oben beschriebenen, wenn auch noch stärker (s. Fig. 38). Kein invasives Epithelwachstum. Im Epithel grosse, teilweise eihaltige Parasiten.

Pars pylor.: Normal.

Speiseröhre: Leichte Epithelverdickung. Vereinzelte Parasiten.

Mundhöhle: Normal.

Vormagen: Der Verdickung der Wand des Vormagens liegen hauptsächlich epitheliale Hyperplasie und Hyperkeratose, in geringerem Grade Entzündung der Schleimhaut und der Submukosa zugrunde. Das Epithel enthält stellenweise Anhäufungen von polymorphkernigen hinfälligen Leukozyten und überall zahlreiche eihaltige Parasiten. An vielen Stellen Tiefenwachstum des Epithels, so dass die Musc. muc. durchbrochen ist und die Submukosa Inseln und Zapfen von Epithel enthält. In der Tunica propria der Schleimhaut polymorphkernige, teilweise eosinophile Leukozyten und vereinzelt Lymphozyten, in der Submukosa ausserdem Plasmazellen in beträchtlicher Menge. Es findet sich stellenweise eine starke, zellige Infiltration, Oedem und Proliferation des Bindegewebes der Submukosa, sowie Papillombildung. Kein invasives Wachstum. Muskularis und Serosa normal.

Pars pylor.: Normal.

Speiseröhre: Normal, vereinzelt Parasiten.

Mundschleimhaut: Normal.

Darmkanal normal, in den Organen keine Metastasen.

Bei d. mikroskopischen Untersuchung (Lungen, Herz, Milz, Leber, Nieren, Pankreas, Testes, Speicheldrüsen, Omentum, retroperitoneale, zervikale und bronchiale Lymphdrüsen) werden keine Metastasen und keine Parasiten gefunden.

Darmkanal normal, in den Organen keine Metastasen.

Mikroskopische Untersuchung (Lungen, Herz, Leber, Milz, Nieren, Pankreas, Nebennieren, Omentum, retroperitoneale, mesenteriale, ileocecale, bronchiale und axillare Lymphdrüsen): keine Metastasen und Parasiten.

Darmkanal normal, in den Organen keine Metastasen.

Mikroskopische Untersuchung (Speicheldrüsen, Lungen, Herz, Leber, Milz, Pankreas, Nieren, Nebennieren, Geschlechtsorgane, Gehirn, Rückenmark, Columna, Omentum, retroperitoneale, zervikale Lymphdrüsen): keine Metastasen, keine Parasiten.

- | | |
|---|--|
| <p>5. Erwachsene männl. Ratte (AE genannt), am 27. 4. 1911 eingefangen, † am 20. 5. 1912.</p> | <p>Magen (<i>Tafel VI, Fig. 40</i>): Schwer, von fester Konsistenz. Die Serosafläche glatt.
 Vormagen: Ganz von mächtigen, papillomatösen Geschwulstmassen ausgefüllt, die an mehreren Stellen 1 cm in das Lumen hineinragen.
 Pars pylor.: Normal.
 Speiseröhre: Normal.
 Mundhöhle: Normal.</p> |
| <p>6. Erwachsene weibl. Ratte, (S genannt), † am 25. 11. 1911.</p> | <p>Magen: Von natürlicher Grösse, Aussenseite glatt.
 Vormagen: Starke Verdickung der Wand (misst $\frac{1}{2}$—1 cm). Die Schleimhaut stark buckelig, uneben, mit unregelmässigen, wallförmigen, papillomatösen Vorsprüngen.
 Pars pylor.: Normal.
 Speiseröhre: Normal.
 Mundschleimhaut: Normal.</p> |

II. Bunte mit Schaben

- | | |
|--|--|
| <p>7. Bunte weibliche Ratte (Versuchsreihe II, Nr. 11) (EE genannt). Vom 23. bis 25. 6. 1911 mit 8—9, und vom 25. 11. 1911 bis 4. 2. 1912 mit etwa 65 Schaben (<i>P. americana</i>) gefüttert. † am 1. 6. 1912.</p> | <p>Magen (<i>Tafel VI, Fig. 33</i>): Von normaler Grösse.
 Vormagen: Die Serosafläche uneben, buckelig, mit flachen Prominenzen. An der Vorderfläche findet sich ein stecknadelkopfgrosses, weissliches, leicht prominierendes, mit dem Diaphragma durch eine feste, fibröse Verwachsung verbundenes Knötchen. Die Wand des Vormagens sehr stark verdickt durch wallförmige oder knollenförmige Prominenzen, welche das Lumen um zwei Drittel seiner normalen Kapazität verkleinern.
 Pars pylor.: Normal.
 Speiseröhre: Normal.
 Mundhöhle: Normal.</p> |
| <p>8. Erwachsene bunte männl. Ratte (Versuchsreihe V, Nr. 9) (Z genannt). Vom 21.—30. 9. 1911 mit etwa 44, und vom 30. 11. 1911 bis 4. 2. 1912 mit etwa 40 Schaben (<i>P. americana</i>) gefüttert. † am 7. 5. 1912.</p> | <p>Magen (<i>Tafel VI, Fig. 31</i>): Von normaler Grösse. Konsistenz hart.
 Vormagen: Aussenseite glatt, an einer einzelnen Stelle durch eine Verwachsung mit dem Diaphragma verbunden. Die Kavität von papillomatösen Prominenzen und dicken, wallförmigen Erhöhungen so gut wie völlig ausgefüllt.
 Pars pylor.: Normal.
 Speiseröhre: Normal.
 Mundhöhle: Normal.</p> |

<p style="text-align: center;">Mikroskopische Untersuchung: Tafel VI—VII, Fig. 41—43.</p> <p>Vormagen: Die Struktur entspricht im ganzen derjenigen der Magen der Ratten E und N. Doch ist die epitheliale Heterotopie mehr ausgesprochen und die Musc. muc. weit häufiger durchbrochen. Kein invasives Wachstum. An zahlreichen Stellen finden sich nur sehr wenig ausgesprochene Entzündungserscheinungen (s. Fig. 43), während solche anderswo sehr ausgeprägt sind. Im Epithel zahlreiche grosse, eihaltige Parasiten.</p> <p>Pars pylor.: Normal.</p> <p>Speiseröhre: Normal, im Epithel keine Parasiten.</p> <p>Zunge: Normal.</p> <p>Vormagen: Die starke Verdickung der Wand ist fast ausschliesslich durch Hyperkeratose, Hyperplasie und Tiefenwachstum des Oberflächenepithels, an einigen Stellen zugleich durch Papillomatose, bedingt. Zahlreiche Spiropteren. Entzündungserscheinungen fehlen oft ganz, an anderen Stellen enthält das Epithel Anhäufungen gelapptkerniger, neutrophiler Leukozyten, während in der Tunica propria eosinophile Leukozyten, in der Submukosa Plasmazellen sich in vermehrter Anzahl vorfinden. Hier und da wird die Musc. muc. von heterotopischem Epithel durchwachsen, kein invasives Wachstum. Muskularis und Serosa normal.</p> <p>Pars pylor.: Normal.</p> <p>Speiseröhre: Normal, keine Parasiten.</p>	<p>Darmkanal normal, i. d. Organ. keine Metast. Mikrosk. Unters. (Lungen, Gl. thyreoidea, Herz, Leber, Milz, Nieren, Pankreas, Speicheldrüsen, Nebennieren, Testes, Harnblase, Gehirn, Rückenmark, Columna, Omentum, retroperit., mesenter., zervik. u. bronchial. Lymphdrüsen): keine Metast. u. Parasiten.</p> <p>Darmkanal normal, in den Organen keine Metastasen. Mikroskopische Untersuchung (Herz, Lungen, Leber, Milz, Pankreas, Nieren, Omentum, ileocöcalkale, retroperitoneale Lymphdrüsen): keine Metastasen, keine Parasiten.</p>
<p>gefütterte Ratten.</p> <p>Vormagen: Die Veränderungen sind ganz derselben Art, wie bei den oben beschriebenen Ratten. Ausgesprochene Hyperplasie und Tiefenwachstum des Epithels. Hier und da heterotopisches Wachstum, die Musc. muc. durchbrechend. Starke Entzündungserscheinungen der früher beschriebenen Art, und sehr starke (bis zu 1 cm hohe) Papillomatose. Im Epithel zahlreiche grosse Spiropteren mit embryohaltigen Eiern. Die Wand an einzelnen Stellen von Haaren durchbohrt. Es wird hierdurch kein Tiefenwachstum des Epithels bedingt, die von Haaren durchbohrten Partien sind stark entzündet und enthalten in der Submukosa epithelioiden Zellen und vereinzelte Riesenzellen, aber keine Epithelzellen. Die Verwachsung mit dem Diaphragma enthält ein die ganze Magenwand durchbohrendes Haar.</p> <p>Pars pylor.: Normal.</p> <p>Speiseröhre: Normal, vereinzelte Spiropteren.</p> <p>Mundhöhle: Normal, keine Parasiten.</p> <p>Vormagen: Wie bei den vorstehenden Ratten (1—7). Im Epithel zahlreiche grosse Spiropteren mit embryohaltigen Eiern.</p> <p>Pars pylor.: Normal.</p> <p>Speiseröhre: Normal, keine Parasiten.</p> <p>Mundhöhle: Normal, keine Parasiten.</p>	<p>Darmkanal normal, in den Organen keine makroskopisch sichtbaren Metastasen. Mikroskopische Untersuchung (Lungen, Herz, Leber, Milz, Pankreas, Speicheldrüsen, Zentralnervensystem, Harnblase, Columna, mesenteriale, mediastinale, ileocöcalkale, omentale, zervikale Lymphdrüsen): keine Metastasen, keine Parasiten.</p> <p>Darmkanal normal, in den Organen keine Metastasen. Mikroskopische Untersuchung (Lungen, Herz, Leber, Milz, Nieren, Pankreas, Schilddrüse, Speicheldrüse, Nebennieren, Testis, Epididymides, Vesiculae seminales, Gehirn): keine Metastasen, keine Parasiten. In der Harnblase leichte Hyperplasie des Epithels sowie Trichodes.</p>

<p>9. Junge bunte männl. Ratte (Versuchsreihe V, Nr. 10) (AA genannt). Vom 21. bis 30. 9. 1911 mit etwa 44, und vom 30. 11. 1911 bis 4. 2. 1912 mit etwa 40 Schaben (<i>P. americana</i>) gefüttert. † am 28. 5. 1912.</p>	<p>Magen (<i>Tafel VIII, Fig. 44 und 45</i>): Vergrössert, von fester Konsistenz.</p> <p>Vormagen: Die Aussenseite sehr stark verändert, durch bindegewebige Verwachsungen mit der Milz und dem retroperitonealen Gewebe verbunden. Die Serosa mit hanfsamengrossen, halbkugelförmigen, länglichen, festen, weisslichen Knötchen und Prominenzen besetzt. Die Kavität obliteriert von gewaltigen, papillomatösen Erhöhungen, die von der an zahlreichen Stellen sehr verdickten Magenwand in das Lumen hineinragen.</p> <p>Pars pylor.: Normal.</p> <p>Speiseröhre: Normal.</p> <p>Mundhöhle: Normal.</p>
--	---

Tabelle III.

Wilde Ratten aus

<p>10. Junge weibliche Ratte (U genannt), am 21. 10. 1911 eingefangen, † am 10. 3. 1912</p>	<p>Magen (<i>Tafel IX, Fig. 51—54</i>):</p> <p>Vormagen: Die Serosafläche ist weissgelb, buckelig, von harter, fester Konsistenz. An der Mitte der Aussenseite findet sich eine Vertiefung (s. Fig. 52). Die Magenwand ist hier wegen einer mächtigen Geschwulstbildung in das Lumen hineingezogen. Nach Eröffnung des Magens zeigt sich die Kavität fast ganz von der Geschwulst ausgefüllt, die die Wand des Vormagens mit sich in ihre Basis hineinzieht (s. Fig. 51). Die Geschwulst entspringt aus dem ganzen oberen Teil des Vormagens von der Einmündung der Speiseröhre bis zum meist lateralen linken Rand des Magens, während der untere Teil der Wand nur in geringerem Grade verdickt und verändert ist. Die Hauptsubstanz der soliden Geschwulst besteht aus einem dicken, bindegewebigen Grundstock, deren rötliche Farbe gegen die weissgelbe Auskleidung des Oberflächenepithels scharf kontrastiert.</p> <p>Pars pylor.: Normal.</p> <p>Speiseröhre: } Mundhöhle: } Normal. Zunge: } Rachen: }</p>
---	---

<p style="text-align: center;">Mikroskopische Untersuchung: <i>Tafel VIII, Fig. 46 und 47.</i></p> <p>Vormagen: Die Veränderungen sind ganz derselben Art, wie bei den eben beschriebenen Ratten, die Intensität der Vorgänge ist jedoch viel heftiger. Neben der sehr starken Papillomatose muss als besonders dominierend das kolossale heterotope Tiefenwachstum des Epithels hervorgehoben werden. Die Prominenzen der Aussenseite zeigen sich als divertikelähnliche Cysten, die mit dem Lumen des Vormagens kommunizieren, mit den tiefen Schichten des Epithels angehörigen Zellen bekleidet und mit Schichten von verhornten Zellen ausgefüllt sind. Die Cysten heben sich auf der Aussenseite des Vormagens ab, mehrmals nur durch die Serosa, hier und da vielleicht zugleich durch Fasern der Submukosa begrenzt, während Elemente der Muskularis an zahlreichen Stellen gänzlich fehlen, und an anderen Gebieten nur als atrophische Reste an den lateralen Grenzen der Cysten vorzufinden sind. Invasives Wachstum wird nirgends vorgelassen. Zahlreiche Cysten enthalten Rattenhaare, die sich auch ausserhalb derselben tief in die Magenwand, stellenweise im Gewebe der Submukosa von epithelioiden Zellen und Riesenzellen umgeben, hineinbohren. Das Epithel enthält sehr grosse Spiropteren mit embryohaltigen Eiern. Die Zahl der Parasiten ist jedoch eine sehr beschränkte, sie darf höchstens auf etwa 10 geschätzt werden.</p> <p>Pars pylor.: Normal.</p> <p>Speiseröhre: Normal, keine Parasiten.</p> <p>Mundhöhle: Normal, keine Parasiten.</p>	<p>Darmkanal normal, in den Organen keine makroskopisch sichtbaren Metastasen. Mikroskopische Untersuchung (Lungen, Leber, Herz, Milz, Nieren, Zentralsystem, Speicheldrüsen, Pankreas, Testes, Epididymides, Vesiculae seminales, Nebennieren, Harnblase, Wirbelsäule, Schenkelknochen, sowie retroperitoneale, mesenteriale u. zervikale Lymphdrüsen): keine Metastasen, keine Spiropteren.</p>
---	---

der Raffinerie.

Tabelle III.

<p style="text-align: center;">Mikroskopische Untersuchung: <i>Tafel IX, Fig. 55 und 56.</i></p> <p>Vormagen: Die grosse buckelige Geschwulst besteht aus einem zentralen, dicken Bindegewebsgrundstock mit einer 2—3 mm breiten Verbrämung von teilweise ödematösem, nur ganz vereinzelte Spiropteren enthaltendem Epithel mit starker Hyperkeratose bekleidet. Sie entspringt aus dem Bindegewebe der Submukosa, deren gewaltige und ungleich starke Proliferation an einem grossen Gebiete das Hineinziehen der Muskularis und Serosa in den Stiel der Geschwulst bewirkt hat. Das Bindegewebe ist in den basalen Teilen der Geschwulst fibrös oder teilweise hyalin, in den oberflächlichen Partien unter dem Epithel findet sich ein Granulationsgewebe von jungen Spindelzellen, Fibroblasten, Plasmazellen und Lymphozyten, sowie von zahlreichen gelapptkernigen, oft eosinophilen Leukozyten. Von der <i>Musc. muc.</i> restieren nur einzelne vom Granulationsgewebe zerstreute Bündel. Das Epithel ist sehr stark hyperplastisch. An mehreren Stellen sind grosse Zapfen und Inseln im Granulationsgewebe gelagert. Sehr starke Hyperkeratose. In der Muskularis und Serosa starke Infiltration von gelapptkernigen, z. T. eosinophilen Leukozyten. An der in den Stiel hineingezogenen Partie sind die oberflächlichen Schichten der genannten Häute mehr oder weniger nekrotisch. Kein invasives Wachstum.</p> <p>Pars pylor.: Normal, keine Spiropteren.</p> <p>Speiseröhre: Normal, keine Spiropteren.</p>	<p>Darmkanal normal, in den Organen keine Metastasen. Mikroskopische Untersuchung (Lungen, Herz, Leber, Milz, Pankreas, Nieren, retroperitoneale, abdominale Lymphdrüsen): keine Metastasen, keine Parasiten.</p>
---	---

<p>11. Junge männliche Ratte (X genannt), am 25. 11. 1911 eingefangen, † am 11. 4. 1912.</p>	<p>Magen (<i>Tafel VIII, Fig. 48</i>): Schwer, von fester Konsistenz. Serosafläche glatt. Links von der Einmündung der Speiseröhre findet sich an der Vorderfläche eine von oben nach unten verlaufende Vertiefung, die den Vormagen in einen etwas kleineren lateralen linksseitigen Teil, dem Fundusteil entsprechend, und einen grösseren rechtsseitigen Teil, die ganze Pars pylorica umfassend, teilt. Der Magen zeigt sich nach Eröffnung bei frontalem Schnitt von einer mächtigen Geschwulst ausgefüllt, die mit ihrer etwa 1 cm breiten Basis von der Pars pylorica links von der Speiseröhre entspringt und in die Kavität des Vormagens hineinragt, nicht nur den kardialen, sondern auch den Pylorusabschnitt fast völlig ausfüllend. Die Geschwulst besteht hauptsächlich aus einem hellen, rötlichen Bindegewebe, an der freien Oberfläche mit einer dicken, weissgelben Epithelverbrämung bekleidet. Die Magenwand ist im ganzen verdickt, ausserhalb der Geschwulst ist das Epithel hyperplastisch.</p> <p>Pars pylor.: Schleimhaut normal.</p> <p>Speiseröhre, Zunge, Mundhöhle: Normal.</p>
<p>12. Erwachsene stark abgemagerte männliche Ratte (O E genannt), am 25. 11. 1911 eingefangen, † am 19. 5. 1912.</p>	<p>Magen (<i>Tafel IX, Fig. 57</i>): Ein kaum walnussgrosser Tumor entspringt mit einem breiten Stiel aus der hinteren Wand des Fundusteils dicht bei der Grenzlinie des Pylorusabschnitts und füllt beinahe die ganze Kavität des Vormagens aus. Die Oberfläche ist von weisser Farbe, uneben und buckelig wie ein Blumenkohlkopf. An Querschnitten zeigt sich die zentrale Partie aus rötlichem Bindegewebe aufgebaut, mit einer etwa 3—5 cm breiten Verbrämung, mit weisslichem Epithelgewebe bekleidet. Auch im Innern des Bindegewebes werden kleine Inseln von Epithelgewebe beobachtet.</p> <p>Pars pylor.: Normal.</p>

Alles in allem können diese Veränderungen zusammengefasst werden als gewaltige Papillombildungen mit akuter und chronischer Entzündung sowie Epithelheterotopie.

Absolut gutartig kann der Prozess jedoch nicht genannt werden, insofern als durch die heterotope Epithelproliferation eine bedeutende Destruktion der Magenwand bedingt ist, die in mehreren Fällen so ausgesprochen war, dass die Wand des Vormagens — wie schon oben erwähnt — in weiterem Umfang nur aus mächtigen Epithelanhäufungen besteht, mit einer dünnen Serosaschicht bekleidet. Es lag hier eine Destruktion vor, die in der Wirkung mit den Veränderungen der malignen epithelialen Geschwülste ganz übereinstimmte. Von echtem, invasivem carcinomatösem Epithelwachstum war jedoch keine Rede; die Epithelzellen bildeten, wie erwähnt, überall vom Bindegewebe distinkt

Mikroskopische Untersuchung. <i>Tafel VIII, Fig. 49 und 50.</i>	
<p>Vormagen: Die Struktur der Geschwulst entspricht in ganzen der oben beschriebenen, doch ist der Grundstock in grösserem Umfange von Granulationsgewebe, weniger von fibrösem Bindegewebe aufgebaut, die hyalinen Veränderungen gleichfalls weniger ausgesprochen. Die Hyperkeratose, Hyperplasie und das Tiefenwachstum des nur ganz vereinzelte Parasiten enthaltenden Epithels ist mehr ausgesprochen als bei der Ratte U. An einzelnen Stellen starke Heterotopie mit Durchbruch der Musc. muc. ohne Entzündungserscheinungen (Fig. 50), an anderen Stellen starke Entzündungserscheinungen in der ganzen Wand. In der Muskularis und Serosa starke Entzündung von gleicher Art wie in der Submukosa. Kein invasives Wachstum.</p> <p>Pars pylor.: Normal.</p> <p>Speiseröhre: Normal, keine Parasiten.</p> <p>Zunge: Normal, keine Parasiten.</p>	<p>Darmkanal normal, in den Organen keine Metastasen.</p> <p>Mikroskopische Untersuchung (Lungen, Gl. thyreoidea, Herz, Leber, Milz, Nieren, Pankreas, Speicheldrüsen, Nebennieren, Testes, Harnblase, Gehirn, Rückenmark, Columna, Omentum, retroperitoneale, mesenteriale, ileocoekale und zervikale Lymphdrüsen): keine Metastasen, keine Parasiten.</p>
<p>Vormagen: Der Grundstock der Geschwulst besteht fast ausschließlich aus Bindegewebe der Submukosa. Nur ganz ausnahmsweise finden sich Reste der Musc. muc. Das Bindegewebe ist teils vom Typus gewöhnlichen Granulationsgewebes, hauptsächlich aber und besonders in den oberflächlichen, von Epithel bekleideten Partien fibröser Art hier und da hyalin verändert, an mehreren ganz oberflächlichen Partien spindellinsarkomähnlich (<i>Tafel IX, Fig. 58 und Tafel XVII bis XVIII, Fig. 89 u. 91</i>), von langen Spindelzellen aufgebaut, hier und dort mit vereinzelten Leukozyten gemischt. Starke Proliferation und Tiefenwachstum des bekleideten Oberflächenepithels. An vielen Stellen scharf abgegrenzte Inseln von Epithel in der Tiefe des Bindegewebes gelagert. Im Oberflächenepithel nur eine einzelne oder einige wenige völlig entwickelte Parasiten. Kein invasives Wachstum. Im übrigen Teil des Vormagens epitheliale Hyperplasie, stellenweise Heterotopie. Submukosa verdickt, hier und dort Anhäufungen von Plasmazellen und polymorphkernigen Leukozyten.</p> <p>Pars pylor.: Normal.</p> <p>Speiseröhre: Normal, keine Parasiten.</p> <p>Zunge: Normal, keine Parasiten.</p>	<p>Darmkanal normal, in den Organen keine Metastasen.</p> <p>Mikroskopische Untersuchung (Lungen, Gl. thyreoidea, Herz, Leber, Milz, Nieren, Pankreas, Speicheldrüsen, Nebennieren, Vesiculae seminales, Testes, Epididymides, Harnblase, Gehirn, Rückenmark, Columna, Omentum, retroperitoneale, ileocoekale, zervikale, bronchiale, axillare Lymphdrüsen): keine Metastasen, keine Parasiten.</p>

abgegrenzte Anhäufungen. Metastasen wurden auch nicht trotz systematischer Untersuchung aller makroskopisch sichtbaren Lymphdrüsen gleich wie der übrigen Organe (s. o.) vorgefunden.

Es lassen sich also diese Neubildungen höchstens nur insofern als malign bezeichnen, als sie von einer sehr beträchtlichen heterotopen, stark destruierenden, abnormen Epithelproliferation begleitet sein können.

Anders war dahingegen das Verhältnis in vier weiteren Fällen.

Es handelte sich in allen diesen um ursprünglich gesunde bunte Laboratoriumsratten, die im Institut mit Schaben (*P. americana*), aus der Zuckerraffinerie gefüttert waren.

Die Versuche lassen sich in der beigefügten Tabelle IV übersehen:

Tabelle IV.

<p>13. Junge bunte weibl. Ratte (DD genannt) (Versuchsreihe IV, Nr. 22). Vom 30. 8. bis 20. 9. 1911 mit etwa 25, und vom 30. 11. 1911 bis 4. 2. 1912 mit etwa 40 Schaben (<i>P. americana</i>) gefüttert. † 1. 6. 1912, 275 Tage nach der ersten Fütterung.</p>	<p>Magen (<i>Tafel X, Fig. 59</i>): Von normaler Grösse, Konsistenz fest. Vormagen: Aussenseite buckelig, die Wand stark verdickt durch wallförmige Prominenzen und Papillome, die die Kavität um zwei Drittel ihrer ursprünglichen Grösse verkleinern. Pars pylor.: Normal. Speiseröhre, Zunge, Mundhöhle: Normal.</p>
<p>14. Junge bunte männl. Ratte (BB genannt) (Versuchsreihe V, Nr. 11). Vom 21.—30. 9. 1911 mit etwa 44, und vom 30. 11. 1911 bis 4. 2. 1912 mit etwa 40 Schaben (<i>P. americana</i>) gefüttert. † am 28. 5. 1912, 250 Tage nach der ersten Fütterung.</p>	<p>Magen (<i>Tafel X, Fig. 62 und 63</i>): Von normaler Grösse. Vormagen: Aussenseite uneben mit zahlreichen stechnadelkopf- bis hanfkorngrossen gelblichweissen Knötchen besetzt. Die Kavität durch wallförmige — bis zu 1 cm hohe — Erhöhungen und papillomatöse Exkreszenzen stark verkleinert. Pars pylor.: Normal. Speiseröhre, Zunge, Mundhöhle: Normal.</p>

Tabelle IV.

<p style="text-align: center;">Mikroskopische Untersuchung:</p> <p>Vormagen: Proliferation und entzündliche Veränderungen derselben Art, wie bei den in den vorausgehenden Tabellen beschriebenen Ratten. Sehr starke Papillomatose und heterotopes Tiefenwachstum des Epithels, das an zahlreichen Stellen sehr grosse Epithelkrypten bildet (<i>Tafel X, Fig. 60</i>) und zahlreiche Spiropteren enthält. In einem Schleimhautbezirk (von etwa 2—3 mm Länge in Schnittpräparaten), hauptsächlich auf ein Papillom lokalisiert (<i>Tafel X, Fig. 61</i>), findet sich heterotopes, invasives Tiefenwachstum des Epithels. Der bindegewebige Grundstock des Papilloms enthält wie die Submukosa isolierte Epithelzellen, Epithelzapfen und Inseln von z. T. in Verhornung begriffenen und in Zwiebelschalenordnung gelagerten Epithelzellen. Keine Spuren von <i>Musc. muc.</i> Das Bindegewebe der Submukosa ist entzündlich infiltriert und an mehreren Stellen stark hyalin verändert. Muskularis und Serosa normal.</p> <p>Pars pylor.: Normal.</p> <p>Speiseröhre: Normal, vereinzelte Spiropteren.</p> <p>Zunge: Normal, keine Spiropteren.</p>	<p>Darmkanal normal, in den Organen keine Metastasen. Mikroskopische Untersuchung (Lungen, Leber, Herz, Milz, Nieren, Nebennieren, Pankreas, Schilddrüse, Harnblase, Wirbelsäule, mesenteriale, ileocoekale, retroperitoneale Lymphdrüsen): keine Metastasen, keine Parasiten.</p>
<p>Vormagen: Proliferation und entzündliche Veränderungen derselben Art, wie bei den früher beschriebenen Ratten. Ausgesprochene Papillomatose und heterotopes Tiefenwachstum des Epithels (<i>Tafel X, Fig. 64</i>). Hier und da Epithelzapfen in der Submukosa. In einem Bezirk von etwa 4 mm Länge in Schnittpräparaten findet sich sehr ausgesprochene Heterotopie und invasives Wachstum des Epithels. Von der Oberfläche ausgehend, reichen Epithelzapfen bis in die Mitte oder tiefer in die Submukosa hinein, in kleine Inseln von Plattenepithel und isoliert gelagerte Epithelzellen sich auflösend (<i>Tafel X, Fig. 65</i>). Die Zellen sind grösstenteils vom Typus des <i>Stratum germinat.</i> und oftmals in zwiebelschalenartiger Ordnung gelagert; es finden sich vereinzelte Hornkugeln. Das Bindegewebe ist an mehreren Stellen hyalin verändert und der Sitz heftiger entzündlicher Erscheinungen der früher besprochenen Art. Im Epithel zahlreiche Spiropteren. Auch in der Muskularis und Serosa werden hier und da leichte entzündliche Veränderungen nachgewiesen.</p> <p>Pars pylor.: Normal.</p> <p>Speiseröhre: Normal, keine Spiropteren.</p> <p>Zunge: Normal, keine Spiropteren.</p>	<p>Darmkanal: Der Dickdarm enthält an einer etwa 2½ cm vom Coecum entfernten Stelle einen etwa 1 cm langen, ½ cm dicken, gestielten, von der Darmwand ausgehenden Tumor, der bei mikroskopischer Untersuchung sich als ein, keine Parasiten enthaltendes Adenopapillom enthüllt (<i>Tafel X, Fig. 69</i>). Darmkanal übrigens normal ohne Parasiten. Die Harnblase (im Text beschrieben) misst von Urethra bis Vertex 1,3 cm, seitwärts 1 cm, von vorn nach hinten 9 mm. Die Kavität ist durch blumenkohlartige, vom Vertex ausgehende papillomatöse Exkreszenzen stark verkleinert (<i>Tafel X, Fig. 66—68</i>). In den Organen sonst nichts Abnormes. — Mikroskopische Untersuchung (Lungen, Leber, Herz, Milz, Nieren, Testes, Nebennieren, Schilddrüsen, Speicheldrüsen, Zentralnervensystem, Wirbelsäule, ein Schenkelknochen, sowie retroperitoneale, zervikale, mesenteriale, ileocoekale und bronchiale Lymphdrüsen): keine Metastasen und Parasiten.</p>

- | | |
|--|--|
| <p>15. Jungebunte männl. Ratte (CC genannt). (Versuchsreihe V, Nr. 12.) Vom 21. 9. bis 30. 9. 1911 mit etwa 44, und vom 30. 11. 1911 bis zum 4. 2. 1912 mit etwa 40 Schaben (<i>P. americana</i>) gefüttert. † am 30. 5. 1912, 252 Tage nach der ersten Fütterung.</p> | <p>Magen (<i>Tafel XI, Fig. 70 und 71</i>): Vergrössert. Die Serosafläche glatt, doch findet sich eine kleine Verwachsung an der Hinterfläche des Vormagens.
 Vormagen (<i>Tafel XI, Fig. 72</i>): Sehr starke Papillomatose. Einzelne papillomatöse Exkreszenzen ragen 1—1½ cm in die Höhle hinein.
 Pars pylor.: Normal.
 Speiseröhre, Mundhöhle, Zunge: Normal.</p> |
| <p>16. Erwachsene bunte männl. Ratte (Y genannt). Versuchsreihe V, Nr. 8.) Vom 21.—30. 9. 1911 mit etwa 44, und vom 30. 11. 1911 bis zum 4. 2. 1912 mit etwa 40 Schaben (<i>P. americana</i>) gefüttert. † am 22. 4. 1912, 214 Tage nach der ersten Fütterung.</p> | <p>Magen (<i>Tafel XII, Fig. 77</i>): Sehr gross.
 Vormagen: Serosafläche uneben mit flachen weisslichen Erhöhungen. Die Schleimhaut höckerig, überall mit stecknadelkopf- bis hanfkorngrossen papillomatösen Exkreszenzen besetzt.
 Pars pylor.: Normal.
 Speiseröhre, Mundhöhle, Zunge: Normal.</p> |

Bei diesen vier Ratten (DD, BB, CC und Y genannt), bei denen das makroskopische Aussehen des Magens nicht von dem der übrigen in dieser Gruppe abwich, fand sich bei mikroskopischer Untersuchung auf begrenzten Partien ein invasives

Mikroskopische Untersuchung:

Tafel XI, Fig. 72—74.

Vormagen: Sehr starke Hyperplasie, heterotopes Tiefenwachstum und Cystenbildung des Epithels, das zahlreiche Spiropteren enthält. Starke Papillombildung. Sehr heftige Entzündungserscheinungen akuter und chronischer Art, hauptsächlich in der Schleimhaut und Submukosa, an mehreren Stellen zugleich in der Muskularis, hier und auch auf der Serosa lokalisiert und dann die ganze Wand des Vormagens einnehmend. Die Wand ist häufig von Haaren mehr oder weniger tief in die Submukosa hinein durchbohrt, sie sind im Bindegewebe von epithelioiden Zellen und Riesenzellen umgeben, nur an ganz vereinzelt Stellen vom Epithel begleitet. An einem etwa 5 cm, die Länge der grossen Kurvatur einnehmenden Bezirk findet sich sehr ausgesprochenes invasives Wachstum des in die Submukosa gelagerten Epithels (Tafel XI, Fig. 73 und 74 und Tafel XV, Fig. 85). Die Schleimhaut und Submukosa sind hier und da in ein carcinomatöses Gewebe umgewandelt. Die Epithelzellen sind teils isoliert, teils in Zapfen oder Inseln gelagert und mit dem stark entzündeten und fleckweise hyalin entarteten Bindegewebe intim vermischt. Zwiebelschalenähnliche Anordnung und Hornperlen finden sich häufig. Hier und da werden Riesenzellen beobachtet, Haare enthält das carcinomatöse Gewebe aber nicht. Das invasive Epithelwachstum wird von Muskularis und Serosa begrenzt. In einem Papillom finden sich weniger ausgesprochene Veränderungen derselben Art, das Bindegewebe ist aber hier in ein spindelzellensarkomähnliches Gewebe umgewandelt und enthält lymphangiektatische Hohlräume (Tafel XVII, Fig. 90).

Pars pylor.: Normal.

Speiseröhre: Normal, keine Parasiten.

Zunge: Normal, keine Parasiten.

Vormagen: Es finden sich an den meisten Partien Veränderungen der gewöhnlichen Art: Hyperplasie, Tiefenwachstum und Heterotopie des Epithels, sowie Papillombildungen und an der Mukosa und Submukosa lokalisierte Entzündungserscheinungen akuter und chronischer Art. Im Epithel relativ wenige Spiropteren. An einem begrenzten, etwa 5 mm der Länge der grossen Kurvatur einnehmenden Bezirk ausgesprochenes invasives carcinomatöses Wachstum des Epithels bis in die tiefen Schichten der Submukosa (Tafel XII, Fig. 78 u. 79, Tafel XIII—XIV, Fig. 83 u. 84). Die Veränderungen sind ganz derselben Art wie im vorhergehenden Fall. Das Bindegewebe der Submukosa stark entzündlich und hyalin verändert. Muskularis und Serosa normal.

Pars pylor.: Normal.

Speiseröhre: Normal, keine Spiropteren.

Zunge: Normal, keine Spiropteren.

Darmkanal normal. In e. retroperitonealen Lymphdrüse finden sich 2 kleine weissliche, feste Knötchen (im Texte beschrieben) (Tafel XI, Fig. 75 und 76). Sonst keine makroskopisch sichtbaren Metastasen. — Mikroskopische Untersuchung (Lungen, Leber, Herz, Milz, Nieren, Nebennieren, Pankreas, Speicheldrüsen, Schilddrüsen, Gehirn, Harnblase, Testes, Epididymides, Vesiculae seminales, Wirbelsäule, sowie mesenteriale, ileocoekale, bronchiale, zervikale Lymphdrüsen): keine Parasiten, keine Metastasen.

Darmkanal normal, in den Organen keine makroskopisch sichtbaren Metastasen. Mikroskopische Untersuchung: Es findet sich in der linken Lunge eine vereinzelte Metastase (siehe Tafel XII, Fig. 80). Sonst keine Metastasen in den Organen: Leber, Herz, Milz, Nieren, Pankreas, Schilddrüsen, Speicheldrüsen, Nebennieren, Gehirn, Testes, Epididymides, Harnblase, Wirbelsäule, sowie retroperitoneale, mesenteriale, ileocoekale, bronchiale und zervikale Lymphdrüsen.

Wachstum des heterotop gelagerten Epithels von ganz demselben Typus, wie es beim gewöhnlichen Plattenepithelcarcinom beobachtet wird (s. Taf. X—XV). Bei Ratte DD (Taf. X, Fig. 59—61) waren diese Erscheinungen jedoch nur in vereinzelt Stellen eines Papilloms vor-

handen, bei den übrigen (Taf. X—XII, Fig. 62—80, Taf. XIII—XV) war der Prozess von grösserer Ausdehnung und nicht allein an Papillome gebunden.

In der Schleimhaut und der Submukosa fanden sich hier, von dem hyperplastischen Oberflächenepithel ausgehend, Inseln und Züge von Plattenepithelzellen sowie isolierte Epithelzellen, ungeordnet verbreitet und innig vermischt mit feinen Fibrillen des Bindegewebes, das in allen Fällen mehr oder weniger verändert und der Sitz von ausgesprochenen Entzündungserscheinungen war (Anhäufung von Leukozyten, Plasmazellen, jungen Bindegewebszellen, epithelioiden Zellen und einzelnen Riesenzellen).

Die Epithelzellen waren in grosser Ausdehnung verhornt (Ernsts Färbung). An zahlreichen Stellen fanden sich typische Zwiebschalenbildungen und Hornkugeln zwischen den Zellenhaufen (Taf. XIV, Fig. 84), die im übrigen annähernd von denselben Typen wie im Stratum spinosum und S. germinativum waren. Von Muscularis mucosae ward keine Spur gefunden, von den Elementen der Submukosa nur Reste. Das carcinomatöse Tiefenwachstum nahm die Submukosa in ihrer ganzen Ausdehnung ein, hörte aber in allen Fällen bei der Muskularis und Serosa auf, die keine Epithelzellen enthielten und annähernd normal waren.

Es gelang nicht, Epithelzellen im Blut- oder Lymphgefässsystem nachzuweisen.

Wie bekannt, sind Metastasen bei makroskopischer Betrachtung der Organe carcinomatöser Mäuse und Ratten sehr häufig nicht nachzuweisen. Auch der mikroskopische Nachweis ist sehr schwierig und misslingt oft, es sei denn, dass die Untersuchung eine ganz besonders minutiöse ist. In diesen 4 Fällen sind dann sehr sorgfältige mikroskopische Untersuchungen der Lymphdrüsen und Organe vorgenommen (s. Tab. IV).

Bei Ratte DD fanden sich keine Metastasen, bei Ratte BB fanden sich Veränderungen, die wahrscheinlich Metastasen waren, bei den Ratten CC und Y wurden dahingegen Metastasen mit Sicherheit nachgewiesen.

Bei Ratte BB enthielt die Harnblase eine blumenkohlartige, papillomatöse Geschwulst, die von der Schleimhaut im Vertex und den angrenzenden Partien ausging. Die Geschwulst war im ganzen etwa von der Grösse einer Erbse, sie ragte ungefähr 5 mm in die Kavität der Blase hinein und verringerte diese fast um die Hälfte ihrer ursprünglichen Grösse (Taf. X, Fig. 66).

Bei sagittalem Schnitt durch die Blase zeigte sich die Geschwulst aus einem unregelmässig verzweigten Bindegewebsgrundstock aufgebaut, aus dem Bindegewebe der Schleimhaut und der Submukosa hervorgegangen und bekleidet mit einem verhornten Plattenepithel von demselben Bau wie das Epithel in den Papillomen des Ventrikels. An mehreren Stellen fand sich Zwiebschalenbildung (Taf. X, Fig. 67).

Die Blasenschleimhaut war in beträchtlicher Ausdehnung vollkommen normal und mit dem gewöhnlichen Uebergangsepithel bekleidet, an anderen Stellen fanden sich in der Schleimhaut Anhäufungen von Lymphozyten und kleine polypöse Exkreszenzen. Die Geschwulst zeigte kein infiltratives Wachstum, in dem Grundstock fanden sich ausgesprochene Entzündungserscheinungen (Lymphozyten und Plasmazellen in beträchtlicher Menge), doch nirgends heterotopes Epithel. Auch die Muskularis enthielt solches nicht. Entzündung fand sich ebenfalls in dem obersten Teil der Urethra.

Von Interesse war ferner, dass in beiden Vesiculae seminales Veränderungen ähnlicher Art nachzuweisen waren wie in der Harnblase. Das normale Epithel war an zahlreichen Stellen von einem verhornten Plattenepithel verdrängt. An einer einzelnen Stelle war typische Zwiebelschalenbildung vorhanden.

Die Geschwulst in der Harnblase machte ganz den Eindruck, als sei sie von derselben Natur wie das Carcinom des Magens, wenn man davon absah, dass kein infiltratives Wachstum nachgewiesen werden konnte.

Es schien an und für sich natürlich, diese Geschwulst als eine Metastase aufzufassen.

Es liegen indessen auch andere Möglichkeiten vor. Es konnte sich um eine auf Basis einer Cystitis entwickelte Papillomatose mit Metaplasie des der Vesica und Vesiculae angehörigen Epithels handeln. Dagegen sprach jedoch, dass die entzündlichen Veränderungen lokalisiert auftraten und die Blasenschleimhaut in grosser Ausdehnung normal war.

Es konnte die Geschwulst ferner durch das Einwirken eines Rundwurmes, *Trichodes*, bedingt sein, weil diesem Wurm eben in der Rattenblase die Fähigkeit, epitheliale Hyperplasie hervorrufen zu können, zugeschrieben worden ist (Löwenstein).

Hierzu ist zu bemerken, dass weder *Trichodes*, noch dessen Eier in der Harnblase oder den Nieren nachgewiesen wurden, und dass weder Metaplasie des Epithels noch Entzündungserscheinungen bei Infektion durch *Trichodes* in der Harnblase vorgefunden worden sind¹⁾ (Löwenstein, Fibiger).

Endlich liesse sich auch denken, dass die Papillomatose auf der Basis einer angeborenen Anlage und unabhängig vom Ventrikelleiden entstanden sei. Man hat bekanntlich diese Erklärung bei der Deutung vom Ursprunge einer im Darm und Harnblase beim Menschen gleichzeitig auftretenden

1) Dies braucht an und für sich nicht zu beweisen, dass *Trichodes* nicht die Geschwulst verursacht haben könne. Löwenstein hat mitgeteilt, ein Blasenpapillom bei einer Ratte vorgefunden zu haben, ohne dass in den Harnwegen dieser Ratte der Parasit entdeckt wurde. In diesem Fall, meint er, hatte der Wurm eben schon die Organe wieder verlassen, eine Anschauung, die ich — wie es aus dem Folgenden hervorgehen wird — als wahrscheinlich betrachten kann.

Papillombildung benutzt, und bei der hier besprochenen Ratte fand sich eben im Dickdarm ein grosses Adenopapillom (Taf. X, Fig. 69).

Ich bin jedoch aller dieser Möglichkeiten ungeachtet am meisten dazu geneigt, die Geschwulst der Harnblase als eine Metastase aufzufassen, selbst wenn die Richtigkeit dieser Auffassung nicht mit Sicherheit zu beweisen ist.

Keinem Zweifel aber unterliegt es, dass bei den Ratten Y und CC Metastasen vorgefunden wurden.

Bei der Ratte Y fand sich bei der mikroskopischen Untersuchung in der linken Lunge ein ovaler Knoten, der in der grössten Ausdehnung etwa 0,8 mm mass und aufgebaut war aus konzentrischen Schichten verhornter Zellen, die von Plattenepithel umgeben waren, dessen Bau genau dem der Zellen im Stratum spinosum und Stratum germinativum entsprach (Taf. XII, Fig. 80).

Bei der Ratte CC enthielt eine $1\frac{1}{2}$ cm lange, 8 mm breite und $\frac{1}{2}$ cm dicke retroperitoneale Lymphdrüse, die in der Nähe der Milz beim Ansatz des Omentums gelegen war, zwei ungefähr kugelförmige, weisse, feste Knoten, von $1\frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ mm Durchmesser (Taf. XI, Fig. 75).

Die Knoten, die schon bei der Sektion nachgewiesen wurden, ergaben bei der mikroskopischen Untersuchung, dass sie auf ganz dieselbe Weise aus zentralen, konzentrischen Hornschichten aufgebaut waren, die, von typischem Plattenepithel umgeben, den tieferen Schichten des Epithels des Vormagens entsprachen (Taf. XI, Fig. 76).

Bei keinem dieser Tiere wurden anderswo Metastasen nachgewiesen.

Dem hier Mitgeteilten möchte ich einige Bemerkungen über den vorläufigen Ausfall der bisher angestellten Versuche, Geschwulstbildung bei bunten Laboratoriumsratten durch Fütterung mit Küchenschaben (*P. orientalis*) (durch Rattenexkremente mit *Spiroptera* infiziert) hervorzurufen, als Supplement beifügen.

Bis zum 23. April 1913 waren von den auf diese Weise infizierten Ratten 16 gestorben, in deren Vormagen man bei allen Versuchstieren ohne Ausnahme *Spiroptera* in kleinerer oder grösserer Menge nachweisen konnte. Bei 3 Ratten fand sich *Spiroptera* und keine anatomischen Veränderungen

"	6	"	"	"	"	"	ausgesprochene	"
"	7	"	"	"	"	"	Geschwulstbildung.	"

Bei einer dieser letzten (s. Taf. XII, Fig. 81 u. 82) fand sich auf einem begrenzten Bezirk der Schleimhaut des Vormagens ausgesprochene Carcinombildung von ganz gleicher Art wie bei den oben erwähnten Ratten. Metastasen wurden trotz mikroskopischer Untersuchung von sämtlichen Lymphdrüsen und Organen (die Lungen wurden in einer lückenlosen Schnittserie vollständig zerlegt) nicht nachgewiesen.

Diese Ratte war im ganzen 4mal gefüttert worden und zwar:

am 17. Oktober 1912	mit 10 Schaben	} mit eihaltigen Rattenfäzes binnen 6—8 Wochen gefüttert.
„ 19. November 1912	„ 10 „	
„ 28. Dezember 1912	„ 10 „	
„ 30. Januar 1913	„ 15 „	

Sie starb am 12. Februar 1913, 118 Tage nach der ersten Fütterung.

Es gelingt demnach auch durch Verfütterung von künstlich mit Spiroptera infizierten Küchenschaben (*P. orientalis*) an Ratten, bei diesen sowohl Papillomatosen der früher beschriebenen Art als Carcinombildung hervorzurufen.

Wie es aus den Tabellen hervorgeht, erreicht die Papillombildung erst ihre grösste Entwicklung nach dem Verlaufe eines relativ langen Zeitraumes nach der Fütterung mit Schaben. Auch ist die Carcinomentwicklung bisher nur bei Ratten, die 118—275 Tage nach der ersten Fütterung starben, beobachtet worden. In allen Versuchsreihen starben aber zahlreiche Ratten auf einem weit früheren Zeitpunkte, und es ist daher nicht ausgeschlossen, dass sich Carcinom bei noch mehreren Ratten entwickelt hätte, wenn nicht viele derselben an interkurrenten Erkrankungen kurz nach der ersten Fütterung gestorben wären. Einzelne Ratten starben unmittelbar nach der Fütterung an akuter Gastroenteritis, die überhaupt sehr oft bei den gefütterten Tieren die Todesursache war. Am häufigsten war jedoch der Tod durch purulente Bronchitiden, Bronchiektasien und Bronchopneumonien bedingt, die nicht nur unter den Versuchsratten des Instituts endemisch aufzutreten schienen, sondern auch bei wilden Ratten mit oder ohne Spiroptera gewöhnlich vorgefunden wurden. Die Lungen enthielten dann oft grosse, mit Eiter gefüllte Kavernen, häufig fanden sich papillomatöse Umbildungen der Schleimhäute der ektatischen Bronchien, und zuweilen auch Veränderungen, die den früher beschriebenen adenomähnlichen Bildungen in den Lungen der Maus [Haaland¹⁾, Tyzzer²⁾, Murray³⁾] ähnlich waren. In diesen Lungen fanden sich jedoch — trotz systematischer Untersuchung⁴⁾ — bei keinem einzigen Tiere Parasiten vor, und besonders soll hervorgehoben sein, dass Spiroptera und deren Eier weder in den Lungen noch in deren Blutgefässen je nachgewiesen wurden. Uebrigens fand sich diese Lungenerkrankung ebenso häufig bei Ratten, die mit Spiro-

1) Ann. de l'inst. Pasteur. 1905. — Fourth Report of the Imperial Cancer Research Fund. 1911.

2) The Journal of medical Research. Vol. XVII. 1907.

3) Third Report of the Imperial Cancer Research Fund. 1908.

4) Solche Lungen sind in sehr grosser Zahl und sehr eingehend von mir untersucht worden. Bei mehreren Tieren wurden beide Lungen im ganzen in lückenlosen Serien aufgeschnitten.

ptera nicht infiziert waren und ist deshalb absolut nicht mit diesem Parasiten in Verbindung zu bringen.

Dass so viele Ratten ausser von sehr schweren Magenleiden auch von heftigen Lungenkrankheiten angegriffen waren, macht es bedenklich, die sehr häufig beobachtete Kachexie der geschwulsttragenden Ratten allein durch die Geschwulstbildungen zu erklären. Ich habe doch den bestimmten Eindruck, dass Abmagerung, langsame Bewegungen, Struppigwerden der Haare und mürrisches Wesen Symptome der entwickelten Papillomatose sein können, was ja eigentlich nichts Befremdendes ist, wenn man bedenkt, wie die ganz oder grösstenteils von Papillomen ausgefüllte Höhle des Vormagens die genügende Ernährung der Tiere erschweren oder gar verhindern muss.

Ich habe ferner die abdominalen, speziell die ileozökalen Lymphdrüsen bei den mit Spiroptera infizierten Ratten häufig sehr gross, feucht, bisweilen sogar cystisch verändert vorgefunden, bin aber der Anschauung, dass diese Veränderungen als keine speziellen betrachtet werden dürfen, indem nicht selten ganz ähnliche Zustände der Drüsen bei Ratten ohne Spiroptera gefunden werden können. Die Drüsen enthielten nie Parasiten.

Einzelne histologische Veränderungen müssen noch erwähnt werden.

Erstens die lokale Eosinophilie, die in allen Fällen, in welchen nicht nur epitheliale Hyperplasie, sondern auch entzündliche Prozesse sich vorfanden, nachgewiesen werden konnte, und zwar sowohl in leicht angegriffenen Vormägen wie in Fällen gewaltiger Papillomatose und Kankroids (s. Taf. XVI, Fig. 87 u. 88). Die Menge der eosinophilen Leukozyten war in den verschiedenen Bezirken des Vormagens schwankend, als Regel in den entzündeten Partien eine sehr beträchtliche, in vielen Bezirken sogar kolossal. Die eosinophilen Zellen fanden sich überwiegend in der Submukosa angehäuft, während die Schleimhaut und Muscularis mucosae häufig weniger, und Muskularis noch weniger oder gar keine enthielten. Im Epithel selbst habe ich nie unzweifelhaft eosinophile, sondern hauptsächlich neutrophile, gelapptkernige Leukozyten ohne deutliche Körnung beobachtet. Vielleicht lässt sich dies dadurch erklären, dass die in das Epithel eingewanderten Leukozyten in der Regel schlecht konserviert, oft zerfallen vorgefunden werden, und dass die eosinophilen Körner dann ihre spezifische Färbbarkeit verloren haben.

Die obengenannte sarkomähnliche Umwandlung des Bindegewebes wurde in zwei Fällen beobachtet. Ein Fall (Ratte OE genannt, Tabelle III) gehörte der kleinen Gruppe von 3 Fällen an, in denen der Vormagen nicht zahlreiche Papillome enthielt, sondern nur ein einzelnes, mächtiges knollenförmiges Papillom mit einer dicken Epithelverbrämung bekleidet (Taf. IX, Fig. 57). Der Grundstock bestand in diesem wie in den beiden anderen Fällen derselben Gruppe zum Teil aus Granulations-

gewebe und Bindegewebe in heftiger, überwiegend chronischer Entzündung. Im Fall OE. fand sich aber ausserdem auf grossen Partien ein Gewebe fibröser, beinahe fibromähnlicher Natur, und ferner war das Bindegewebe in mehreren, dem Epithel unmittelbar angrenzenden kleinen Bezirken sarkomähnlich umgebildet, indem die Zellen den von Ehrlich, Apolant, Haaland, Lewin u. a. abgebildeten, bei spindelzellensarkomatöser Umwandlung primärer Carcinome bei Mäusen und Ratten beobachteten völlig entsprachen.

Eine ganz ähnliche, aber weniger verbreitete Umwandlung des Bindegewebes fand sich an begrenzten Partien in den Spitzen der Papillome bei der Ratte CC (Taf. XVII, Fig. 90), deren Vormagen, wie erwähnt, anderswo der Sitz eines ausgesprochenen Cancroids (mit Metastasen nach einer Lymphdrüse) war.

Bei der Sektion dieser Ratten konnte ich natürlich keine Ahnung von den sarkomähnlichen Veränderungen haben. Es war nur, um überhaupt die Uebertragbarkeit der Geschwulstbildungen zu untersuchen, dass ich im ersterwähnten Fall (Ratte OE) Transplantationsversuche gemacht habe. Das Tumorgewebe wurde an 12 wilde Ratten (*M. decumanus*) subkutan, an 8 Ratten derselben Art intraperitoneal mittels Troikart eingepft; das Resultat war aber ganz negativ, indem nur bei einzelnen intraperitoneal geimpften Tieren grosse abgekapselte Abszesse sich bildeten, während alle die übrigen Tiere gesund blieben und Geschwulstbildung bei keiner einzigen Ratte auftrat.

Transplantationsversuche waren somit misslungen, und sarkomatöse Metastasen waren ja bei keiner der zwei Ratten nachgewiesen worden.

Aus den beigelegten Abbildungen Taf. XVII—XVIII geht aber hervor, in wie hohem Grade das Gewebe das Aussehen eines Spindelzellensarkoms besass.

Selbst wenn die Diagnose Sarkom selbstverständlich nicht festzustellen ist, um so weniger, weil auch in beiden Geschwülsten entzündliches Granulationsgewebe und fibröses Gewebe gewöhnlicher Art sich vorfanden, scheint mir dessenungeachtet die Vermutung, dass hier eine beginnende sarkomatöse Umbildung vorliegen könne, keineswegs ganz ablehnbar.

Ich werde später nochmals diese Umbildung besprechen.

Spiroptera fand sich, wie früher erwähnt, im Vormagen in allen Fällen ausschliesslich auf das Plattenepithel lokalisiert und in den Zellschichten zwischen Stratum corneum und Stratum spinosum gelagert. Nur in ganz vereinzelt Fällen ist der Parasit in den oberen Schichten des Stratum spinosum vorgefunden worden. Er kann mit dem heterotop wachsenden Epithel in die Tiefe hinabdringen und in den Krypten vorgefunden werden, ohne aber von seinem Sitze zwischen den genannten Schichten zu entweichen. Am häufigsten enthalten jedoch die Krypten keine Parasiten, wie auch Bezirke, wo das Tiefenwachstum sehr stark heterotop ist, nicht besonders reich an Parasiten zu sein oder überhaupt welche zu enthalten brauchen.

In der Speiseröhre und im Zungenepithel ist die Spiroptera auf ähnliche Weise gelagert.

Von ganz besonderem Interesse ist es, dass keine Nematoden in den Metastasen gefunden wurden.

Wie schon früher erwähnt, ist die Bilharziose das einzige Leiden, bei welchem die Entwicklung durch tierische Parasiten bedingter, maligner Geschwülste mit absoluter Sicherheit konstatiert worden ist. Gegen die Plazierung der Bilharziatumoren unter die echten Neoplasmen liesse sich jedoch einwenden, dass die Entwicklung sekundärer Geschwülste in anderen Organen, soweit es sich aus den vorliegenden Untersuchungen übersehen lässt, von der Gegenwart der Parasiteneier abhängig ist, indem dieselben auch in den Metastasen vorzufinden sind. Allerdings teilt Ferguson¹⁾ mit, dass es ihm in zahlreichen Schnitten einer Metastase im Myokardium nicht gelang, Parasiteneier nachzuweisen; dass aber solche in anderen von ihm untersuchten Fällen in den Metastasen vorhanden waren, geht aus seiner Abhandlung hervor.

Die bei Bilharziose und Geschwülsten ähnlicher Natur vorkommenden Metastasen brauchen demnach nicht Metastasen im eigentlichen Sinne des Wortes zu sein, d. h. durch eine den Epithelzellen zugehörige Fähigkeit, selbstständig in fremden Organen proliferieren zu können, bedingt, sondern könnten dadurch verursacht sein, dass nicht nur Epithelzellen, sondern auch Parasiten den Organen zugeführt wurden, und die Zellen nur unter Einfluss der begleitenden Parasiten imstande wären, in dem fremden Boden weiter zu wachsen.

Bei solchen Erkrankungen würde dann ein einfacher Transport von Geschwulstzellen zu den Organen für eine Geschwulstentwicklung nicht genügend sein; nur nach der Metastasierung sowohl von Zellen als von Parasitenteilen würde eine Geschwulst entstehen können.

Um das Verhältnis bei der hier besprochenen Geschwulstbildung genau darzulegen, habe ich die vorgefundenen Metastasen einer so eingehenden Untersuchung wie überhaupt möglich unterworfen.

Von der Harnblase von Ratte BB wurde eine ununterbrochene Serie von etwa 800 Schnitten ($\approx 10 \mu$) angefertigt. Die Serie umfasste das Organ in toto, kein Schnitt ging verloren. Von der Lungenmetastase von Ratte Y wurde ebenfalls eine Schnittserie untersucht, die jedoch nicht komplett werden konnte, und endlich wurde die retroperitoneale, geschwulsthaltige Lymphdrüse von Ratte CC sowie eine Nachbardrüse im Serienschnitte vollständig zerlegt.

Die Serie zählte 967 Schnitte ($\approx 10 \mu$). Ein Schnitt ging verloren. Es fanden sich weder bei den zuerst erwähnten Untersuchungen noch bei

1) The Journal of Pathology and Bacteriology. 1911. Vol. 16.

der Untersuchung der Lymphdrüse Parasitenteile oder Eier in einem einzigen Schnitt.

Hiermit ist festgestellt, dass Metastasen in des Wortes strengster Bedeutung vorlagen.

In der Magenschleimhaut kommen die Spiropterae in sehr wechselnder Anzahl vor, in 7 Ventrikeln fand sich nur eine einzige, in zahlreichen nur einige wenige, in einem Teil 15—20, in anderen so viele, dass sich die Zahl nicht bestimmen liess.

Von der einen Hälfte des sehr stark papillomatös veränderten Vormagens einer Ratte aus der Raffinerie wurden somit 33 Nematoden herauspräpariert, und es fanden sich nachher noch mehrere in dieser Hälfte des Vormagens (s. Tabelle II. Nr. 1 D).

	Anzahl von Parasiten	Anzahl von Tagen zwischen der bzw. ersten und letzten Fütterung u. dem Eintreten des Todes	Veränderungen	
			Im Vor- magen	In der Speise- röhre
Wilde Ratte (<i>M. decumanus</i>)	1	?	0	0
do. do.	1	?	0	0
Bunte Ratte (mit <i>P. americana</i> gefüttert)	1	42	0	0
do. do.	2	75—54	schwache	0
do. do.	1	78—57	0	0
do. do.	einzelne	80—59	0	0
do. do.	einzelne	80—59	schwache	0
do. do.	1	82—61	0	0
do. do.	ein Teil	82—61	ausge- sprochene	ausge- sprochene
do. do.	zahlreiche	82—61	sehr be- deutende	ausge- sprochene
do. do.	3	83—62	schwache	0
do. do.	einzelne	84—82	0	0
do. do.	zahlreiche	84—82	sehr be- deutende	?
do. do.	1	100	0	0
do. do.	3	266—108	leichte	0
do. do.	5—6	294—136	leichte	0
do. do.	6	304—146	0	0
do. do.	4	307—149	0	0
do. do.	zahlreiche	275—117	Geschwulst (Carcinom)	0
do. do.	1	277—51	schwache	0
Bunte Ratte (mit <i>P. orientalis</i> gefüttert)	2	135—4	0	0
do. do.	6	135—4	0	0
do. do.	6	117—11	0	0
do. do.	zahlreiche	118—13	Geschwulst (Carcinom)	0

Uebersieht man aber die gesamte Reihe der Ratten, die mit Schaben gefüttert sind, so zeigt es sich, dass als allgemeine Regel ein einfaches proportionales Verhältnis zwischen der Anzahl von Würmern, der Zeit, die diese im Magen schmarotzt haben, und dem Grad der anatomischen Veränderungen besteht.

Vorstehende Tabelle enthält eine Uebersicht über die anatomischen Veränderungen einiger Gruppen von Ratten, die zufällig spontan zu ungefähr denselben Zeitpunkten nach der Fütterung mit Schaben gestorben sind. In der Tabelle sind ausserdem 2 Ratten aus der Raffinerie aufgeführt, in deren Vormagen nur ein einziger Parasit gefunden wurde. Aus der Tabelle geht hervor, dass vereinzelte Parasiten überhaupt keine oder schwache anatomische Veränderungen im Vormagen hervorrufen, während zahlreiche Parasiten, von denen angenommen werden muss, dass sie in demselben Zeitraum im Magen schmarotzt haben, von starken Veränderungen begleitet sind.

Die Tabelle zeigt, dass jedenfalls in gewissen Zeiträumen ein einfaches Verhältnis zwischen den anatomischen Veränderungen, der Zahl der Parasiten und der Zeit, die diese im Magen schmarotzt haben, besteht.

Wird endlich eine Zusammenstellung der ganzen Versuchsreihe über Fütterung von Laboratoriumsratten mit nematodenhaltigen Schaben unternommen, so entsteht die folgende Tabelle, in der

- die Ratten bezeichnet, in deren Magen Nematoden, aber keine anatomischen Veränderungen sich vorfanden,
- + die Ratten bezeichnet, in deren Magen Nematoden und schwache anatomische Veränderungen sich vorfanden,
- × die Ratten bezeichnet, in deren Magen Nematoden und ausgesprochene anatomische Veränderungen sich vorfanden,
- ⊙ die Ratten, in denen Nematoden und Geschwulstbildung sich vorfanden.

Anzahl der Tage zwischen 1. Fütterung und dem Tod der Ratten	a) 1 oder einzelne Nematoden im Magen (und in der Speiseröhre) vorgefunden	b) Ein Teil oder zahlreiche Nematoden im Magen (und in der Speiseröhre) vorgefunden
4	○	
18—26		× × × × × ×
40—61	○ ○ ×	+ × ×
74—84	○ ○ ○ ○ + + +	× × ×
100—269	○ ○ ○ ○ ○ ○ + + + + × ×	× × × × × × ⊙ ⊙ ⊙ ⊙
274—412	○ ○ ○ + + +	⊙ ⊙
	30	24

Bei 3 Ratten fanden sich weder Nematoden noch krankhafte Veränderungen 54
3
57

Die Fälle sind in zwei Gruppen gesondert:

- a) in solche, wo nur eine oder einzelne Nematoden vorgefunden wurden,
- b) in solche, wo ein Teil oder zahlreiche Nematoden vorgefunden wurden.

Die Gruppen a und b sind wieder in Unterabteilungen gesondert und zwar nach dem Zeitraum, welcher zwischen dem Anfang der ersten Fütterung mit Schaben und dem Tode der betreffenden Ratten verlief.

Auch diese Tabelle zeigt, wie als Regel ein proportionales Verhältnis zwischen der Zahl der Parasiten, ihrer Lebenszeit im Magen und dem Grade der anatomischen Veränderungen besteht¹⁾. Es sind allerdings in der Tabelle 3 Fälle angeführt, in denen der Magen trotz ausgesprochener Veränderungen nur einige wenige Parasiten enthielt, während in einem anderen Falle eine Anzahl Parasiten nur schwache Veränderungen hervorgebracht hatte.

Ferner soll hervorgehoben werden, dass in einigen von diesen Fällen der Magen — starker Geschwulstbildung ungeachtet — nach den Schnittpräparaten zu urteilen, offenbar nur eine relativ geringe Zahl Würmer (10—15 oder eine ähnliche Zahl) enthielt.

In einem der Ventrikel der ursprünglich untersuchten Ratten aus Dorpat gelang es überhaupt nicht, in grossen Partien der Schleimhaut Würmer nachzuweisen, und bei einer anderen von diesen Ratten fanden sich in etwa $\frac{1}{3}$ der ganzen Schleimhaut im ganzen nur drei männliche Parasiten. Auch der Nachweis von Parasiten in Schnittpräparaten dieser 3 Mägen hatte ursprünglich Schwierigkeiten bereitet.

Dies braucht jedoch keine wirkliche Abweichung von dem einfachen Verhältnis zu bedeuten, das im allgemeinen zwischen der Menge von Parasiten und dem Entwicklungsgrad der Papillomatosen zu bestehen scheint. Man könnte die Erklärung natürlich in einer besonderen Empfänglichkeit dieser Ratten für die Wirkungen des Parasiten suchen, die Abweichung könnte aber auch ganz einfach eine Folge davon sein, dass die Mägen bei der Untersuchung nach dem Tode des Tieres weniger Nematoden enthielten als in einem früheren Stadium der Geschwulstentwicklung. Falls diese Annahme richtig ist, muss man freilich voraussetzen, dass eine beginnende oder entwickelte Papillomatose sich fortsetzt und nicht etwa abnimmt oder zurückgeht, weil ein Teil der Parasiten den Magen verlassen hat; wenn man aber bedenkt, dass die Epithelzellen des Magens, wie oben nachgewiesen, ohne Hilfe des Parasiten in fremden Organen proliferieren

1) Die Tabelle gibt dasselbe Resultat, wenn als Basis der Gruppierung nicht der Zeitraum zwischen dem Anfang der ersten Fütterung und dem Eintreten des Todes, sondern der Zeitraum zwischen dem Schluss der letzten Fütterung und dem Eintreten des Todes angewendet wird.

und Metastasen bilden können, so ist es wenig wahrscheinlich, dass die Zellen nicht auch im Magen selbst die Fähigkeit erlangen sollten, selbstständig weiter zu wachsen, und dass sie, nachdem sie zu einem gewissen Zeitpunkt den nötigen Impuls empfangen haben, nicht imstande sein sollten, ihre abnorme Proliferation auch unabhängig davon fortzusetzen, ob ein Teil der Parasiten den Magen verlässt oder nicht¹⁾.

Es würde schon a priori nicht unwahrscheinlich sein, dass die Nematode in einigen Fällen ein kürzeres Leben besass als der Wirt oder, dass sie bisweilen auswanderte, wie z. B. *Ascaris lumbricoides* von dem Menschen abgehen kann. In Fäzes von den infizierten Ratten habe ich freilich trotz zahlreicher Untersuchungen nie *Spiroptera* nachweisen können, dass dieselbe aber tatsächlich den Magen der Ratten verlassen kann, geht aus der folgenden Beobachtung hervor:

Eine bunte Ratte, am 12. Dezember 1911 in der Zuckerraffinerie eingefangen, wurde am 30. April 1912 laparotomiert. Die Musterung des Magens von aussen ergab, dass der Vormagen 2—3 vollständig entwickelte *Spiropterae* enthielt, die durch die Wand sehr deutlich durchschimmerten. Die Laparotomiewunde wurde suturiert, heilte per primam, und die Ratte befand sich wohl. Am 9. Mai wurden in den Exkrementen typische vollreife Eier nachgewiesen. Am 4. Juni wurden wieder typische Eier vorgefunden. Am 29. August konnten dagegen Eier nicht nachgewiesen werden. Die Ratte wurde am 28. Januar 1913 getötet. Die Mundhöhle, Zunge, Speiseröhre und der Magen fanden sich dann normal und enthielten keine *Spiropterae*.

Der Beweis für die Annahme, dass die Papillomatose nicht schwindet, wenn die Parasiten den Vormagen verlassen, muss natürlicherweise geführt werden, indem man feststellt, dass die anatomischen Veränderungen nicht gehemmt werden oder gar völlig aufhören, sobald die Parasiten vertrieben werden. Es ist mir jedoch vorläufig nicht möglich gewesen, ein Anthelminthicum zu finden, das die Parasiten beeinflusst, ohne gleichzeitig die Ratten zu töten.

Uebersieht man auf einmal den Befund der Mägen bei sämtlichen Ratten, so gelangt man zu der Auffassung, dass die anatomischen Veränderungen alles in allem auf folgende Weise entstehen:

Die initialen Erscheinungen sind eine einfache epitheliale Hyperplasie,

1) Dass eine fortschreitende Proliferation in Fällen, wo der Parasit den Vormagen verlassen hat, durch in diesem aufgespeicherte toxische Stoffen bedingt sein könnte, in ähnlicher Weise, wie es Löwenstein bei Papillomatose ohne Trichodesbefund in den Harnwegen der Ratte annimmt, betrachte ich als unwahrscheinlich schon aus dem Grund, weil die oberflächlichen Zellschichten, die den Parasit beherbergt haben, gleichwie die naheliegenden oberflächlichen Zellschichten nur eine sehr begrenzte Lebensdauer haben und relativ schnell abgestossen werden müssen.

die als Regel von akuter Entzündung sehr schnell nachgefolgt wird; hierzu gesellt sich unter zunehmender Entzündung Tiefenwachstum des Epithels, Papillombildung und heterotope Proliferation. Als letzte Stufe folgen dann gewaltige Papillomatose, Entwicklung von grossen heterotopen Epithelkrypten mit mehr oder weniger ausgesprochener Destruktion der Magenwand.

Abweichungen von diesem Entwicklungsvorgang bilden:

1. Fälle, in denen die Entzündungserscheinungen wenig hervortretend sind oder völlig fehlen, was jedoch in sehr ausgesprochenen Fällen nur bei einzelnen Ratten und in einzelnen Gebieten des Vormagens beobachtet worden ist.

2. Fälle, in denen der Prozess bösartig wird im eigentlichen Sinne des Wortes, d. h. das epitheliale Wachstum wird invasiv, und es entsteht wirkliches Carcinom mit Fähigkeit Metastasen bilden zu können.

Dass die Entwicklung dieser krankhaften Veränderungen von der beschriebenen Spiroptera abhängig sein muss, ist durch die oben mitgeteilten Untersuchungen festgestellt, eine nähere Darlegung der Wirkungsweise der Spiroptera kann natürlicherweise vorläufig nicht gebracht werden.

Man hat bekanntlich besonders in früheren Jahren der mechanischen Wirkung der Helminthen auf das Gewebe grosse Bedeutung beigemessen, und dass zahlreiche Würmer auf diese Weise beträchtliche Läsionen hervorrufen können, unterliegt keinem Zweifel. Dies gilt aber nicht von der hier beschriebenen Spiroptera, deren mechanische Wirkung, wie beschrieben, auf die meist oberflächlichen Schichten des Epithels beschränkt ist. Von anderen Läsionen kann nicht die Rede sein. Die mechanische Wirkung des Parasiten kann dann an und für sich nur auf solche Veränderungen des Vormagens zurückgeführt werden, wie die tunnelförmigen gewundenen Röhren, die vom Parasiten beim Eindringen desselben in das Epithel zwischen den Zellen hervorgebracht werden.

Natürlicherweise liesse sich auch denken, dass die schädliche Wirkung des Parasiten auf das Epithel günstige Invasionsbedingungen für Mikroben hervorrufen könnte. Es ist bekanntlich von mehreren Seiten (Metschnikoff, Blanchard, Brumpt¹⁾, Weinberg²⁾ u. A.) behauptet worden, dass eben Nematoden und darunter Spiropteren eine solche Rolle für die Entwicklung bakterieller Infektionen in dem Gastrointestinalkanal spielen können. Einer Bakterieninfektion grössere Bedeutung beizulegen, scheint aus verschiedenen Gründen doch kaum berechtigt.

Wie schon oben besprochen, besteht in der Regel ein einfaches proportionales Verhältnis zwischen den anatomischen Veränderungen und der Zahl der Parasiten im Vormagen und in der Speiseröhre. Es scheint im

1) Précis de Parasitologie. 1910.

2) Ann. de l'institut Pasteur. 1907. Vol. 21.

voraus weniger wahrscheinlich, dass eine solche Proportionalität vorhanden sein würde, falls eine bakterielle Infektion den Veränderungen zugrunde läge. Nur eine einzelne oder ganz wenige Nematoden dürften genügen, um auf Grund ihrer im Verhältnis zum Vormagen kolossalen Grösse hinreichend gute Bedingungen für eine Bakterieninvasion zu schaffen und damit auch für die Entwicklung bedeutender Veränderungen¹⁾, aber, wie bereits erwähnt, bedingen wenige Parasiten in der Regel nur schwache Veränderung, und selbst wenn bei einzelnen Ratten mit Geschwulstbildung eine auffallend kleine Anzahl Parasiten vorgefunden wurde, lässt sich dies auf andere und wahrscheinlichere Weise erklären.

Von grösserer Bedeutung als diese Betrachtungen ist jedoch die Tatsache selbst, dass es durch mikroskopische Untersuchungen von etwa 30 Vormägen mit anatomischen Veränderungen verschiedenen Grades nur in 2 Fällen möglich war, Bakterien verschiedener Formen anderswo als in den oberflächlichsten Schichten des Epithels nachzuweisen. In dem einen Fall fanden sich einzelne Bakterien im Stratum germinativum und in der Submukosa, in dem anderen allein in der letzteren. In allen übrigen Fällen fanden sich Bakterien nur auf der freien Oberfläche der Hornschicht, sowie in kleinerer Menge in einigen wenigen der tunnelförmigen Kanäle, welche unter der Hornschicht von der Spiroptera hervorgebracht werden.

Nur hier und dort fanden sich vereinzelte Mikroben, während weder in den tieferen Epithelschichten, noch in der Schleimhaut selbst oder in den übrigen Schichten solche nachgewiesen wurden.

Ich halte es daher für wahrscheinlich, dass die Invasion von mikroskopisch nachweisbaren Bakterien in der Regel keine wesentliche Bedeutung für die Entwicklung der pathologischen Veränderungen des Magens hat; es lässt sich jedoch natürlich nicht leugnen, dass gelegentlich eine Infektion vorkommt. In der weit überwiegenden Anzahl Fälle ist anzunehmen, dass eine Infektion nicht eintritt, jedenfalls hat man eine solche nicht nachweisen können.

1) In diesem Zusammenhange sei hier angeführt, dass es bei mikroskopischer Untersuchung einzelner Ventrikel, deren Fundusteil zahlreiche Exemplare von einem Rundwurm (wahrscheinlich *Trichosoma*) enthielt, nicht gelang, krankhafte Veränderungen irgend welcher Art nachzuweisen. Die vorgefundene Nematode ist ungefähr von derselben Grösse, wenn auch etwas kleiner als die hier besprochene Spiroptera und schmarotzt in denselben Schichten des Epithels. Obgleich der Wurm in diesen Fällen sehr zahlreiche Kanälchen im Epithel hervorgebracht hatte und auf diese Weise ebenso gute Bedingungen für Bakterieninvasion vorhanden sein dürften, wie es bei der Spiroptera der Fall war, fand sich sowohl das Epithel als auch die Magenwand ganz normal. Auch dies scheint dafür zu sprechen, dass die Spiroptera eine besondere Wirkung ausüben muss, da die Fähigkeit, gute Invasionsbedingungen für Bakterien zu schaffen, offenbar ungefähr dieselben für diese beiden Nematodenformen sein müsste.

Erwähnt werden muss noch ein Faktor, der in gewissen Fällen zu der Destruktion der Magenwand beigetragen hat, nämlich die Rattenhaare, die fast immer in den Wänden der kranken Vormägen vorhanden sind. Haare sind auch unter normalen Verhältnissen ein äusserst gewöhnlicher Befund in dem Magen der Ratte, sind jedoch nur ausnahmsweise imstande, die Schleimhaut zu verletzen, falls diese normal ist. Anders stellt sich natürlich das Verhältnis in Mägen mit bedeutender Geschwulstbildung, deren Kontraktionsfähigkeit sicher gehemmt ist, und die sich infolgedessen schwieriger von Haaren zu befreien vermögen. In solchen Fällen werden die Haare mehr oder weniger die Häute der Magenwand durchbohren können. Dass hierdurch Beschädigungen oder Entzündungen hervorgerufen werden können, geht aus mehreren Fällen hervor; dass aber dieser Prozess als Regel eine wesentliche Rolle für die hier erwähnten Veränderungen spielen sollte, ist nicht anzunehmen. In Fällen, wo die Wand des Vormagens von Haaren durchbohrt war, fanden sich diese in einem von epitheloiden Zellen und Riesenzellen aufgebauten und oft von Leukozyten umgebenen Entzündungsgewebe gelagert. Am häufigsten waren die Haare auf ihrem Wege durch die Magenwand von dem Oberflächenepithel nicht begleitet, nur ausnahmsweise fanden sie sich vom Epithel so umgeben, dass man annehmen musste, es sei dasselbe durch die ursprünglich vom Haare gebildeten Kanälchen in die Tiefe hinabgedrungen.

Das Tiefenwachstum des Epithels und seine heterotopische Proliferation vollzieht sich dann in der Regel ebenso wie seine invasive carcinomatöse Verbreitung unabhängig von den Haaren, und wenn in grossen Epithelkrypten ganz allgemein Haare gefunden werden, so wird dies sicher am häufigsten durch eine Retention bedingt und darf nicht als ätiologisches Moment aufgefasst werden, das eine wesentliche Bedeutung für die Entwicklung der Krypten gehabt habe, selbst wenn die Haare in einzelnen Fällen zu der Destruktion der Wände sicher beigetragen und damit das Tiefenwachstum des Epithels erleichtert haben.

Die hier besprochenen Faktoren spielen also keine oder höchstens nur eine untergeordnete und zufällige Rolle für die Entwicklung der pathologischen Veränderungen des Vormagens; der wesentliche Ursprung derselben muss in Einwirkungen von anderer Art gesucht werden. Wenn man die Bedeutung in Erwägung zieht, die in den neueren Jahren in immer grösserem Umfange der Giftproduktion der Helminthen beigemessen wird, so liegt es a priori nahe, auch die Wirkung der hier beschriebenen Spiroptera durch eine solche Produktion zu erklären. Die Fähigkeit anderer Helminthen, Proliferationsprozesse hervorrufen zu können, hat man schon früher auf diese Weise zu erklären gesucht. Während die pathogenen Eigenschaften des Bilharziaparasiten ursprünglich nur als die Aeussierung einer mechanischen Wirkung angesehen wurden, wird in den letzten

Jahren auch einer toxischen Sekretion wesentliche Bedeutung beigelegt [Marchand¹⁾, Orth²⁾, Lewin³⁾ u. a.]. Löwenstein⁴⁾ erklärt die in den Harnwegen der Ratte von ihm beobachteten epithelialen Hyperplasien und Papillombildungen als Aeusserungen der direkten Wirkung eines die Epithelzellen elektiv anregenden und von der in denselben schmarotzenden Nematode, *Trichodes*, ausgeschiedenen Giftstoffes. Und Bashford⁵⁾ ist der Anschauung, dass die Wirkung der von Haaland bei Mäusekrebs beobachteten Nematode (s. S. 219) auf die Ausscheidungsprodukte derselben zurückzuführen sind. Auch die Ursache der hier beschriebenen Papillomatosen im Vormagen der Ratte kann meiner Meinung nach in einer Giftproduktion von seiten der vorgefundenen Spiroptera gesucht werden. Auch mehrere andere Forscher (wie v. Hansemann, Benda, F. Blumenthal) halten es für wahrscheinlich, dass chemischen, von Parasiten ausgehenden direkten Reizen Bedeutung für Geschwulstentwicklung gebühre.

Dass zwischen dem Grad der Veränderungen und der Zahl der in der Magenwand vorgefundenen Parasiten — wie schon mehrmals erwähnt — im grossen und ganzen ein einfaches proportionales Verhältnis besteht, lässt sich natürlich durch eine Gifteinwirkung erklären; auch die lokale Eosinophilie lässt sich in Analogie mit Eosinophilie beim Schmarotzen anderer Helminthen auf dieselbe Weise auffassen.

Dass die Veränderungen in einzelnen Fällen Abweichungen von dem gewöhnlichen Bilde aufweisen, könnte seine Ursache in Variationen der Giftproduktion haben, analog den Variationen, von denen man angenommen hat, dass sie Verschiedenheiten in der Wirkung anderer Helminthen (wie *Botriozephalen*), über deren Giftproduktion kein Zweifel herrschen kann, bedingen können. Man muss natürlich auch annehmen, dass die Empfänglichkeit der Ratten variieren kann.

Es fragt sich noch, inwieweit auch die Entwicklung des Carcinoms ganz einfach auf eine solche direkte Giftwirkung zurückzuführen sei. Wie aus den beigelegten Tabellen und Abbildungen hervorgeht, wurde keinerlei Carcinom im Vormagen gefunden, wo die Papillomatose eine solche maximale Entwicklung erreicht hatte, wie es in mehreren anderen Vormägen (z. B. bei der Ratte E und N) der Fall war⁶⁾. In einem carcinomatösen Magen (Ratte Y, Taf. XII, Fig. 77) musste die Papillomatose sogar weit

1) Handbuch der allgemeinen Pathologie. Bd. I. 1908.

2) Zeitschr. f. Krebsforschung. 1910. — 3) l. c. — 4) l. c.

5) Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 2.

6) Selbstverständlich liegt die Möglichkeit vor, dass carcinomatöse Veränderungen dem mikroskopischen Nachweis entgangen sein können, indem, wie S. 240 besprochen, in den meisten Fällen mit sehr starken Veränderungen nur die eine Hälfte des Vormagens mikroskopisch untersucht worden ist.

weniger entwickelt genannt werden, als in anderen Mägen derselben Gruppe. Hierzu kommt noch, dass die Carcinombildung in allen Fällen nur in begrenzten kleineren Partien des Vormagens und nie diffus verbreitet vorgefunden wurde. Es konnte demnach berechtigt scheinen, die Carcinomentwicklung als einen speziellen Prozess zu betrachten, welcher an verschiedenen Stufen der Papillomatose, und zwar als eine Art von Komplikation derselben auftreten könnte und eine spezielle Aetiologie beanspruchen müsste.

Gegen diese Auffassung lässt sich jedoch einwenden, dass sowohl die in den carcinomatösen Partien besonders starken entzündlichen Prozesse als das invasive Wachstum des heterotopen Epithels an und für sich — den morphologischen Erscheinungen zufolge — eben nur quantitativ verschiedene weitere Entwicklungsstufen der anderswo beobachteten Phänomene zu sein brauchten. Die auf begrenzte Partien beschränkte Carcinombildung konnte dann auch dadurch erklärt werden, dass eben diese Gebiete der grössten Giftwirkung ausgesetzt gewesen waren und die Veränderungen deshalb hier ihr wirkliches Maximum erreicht hatten.

Eine eingehende Diskussion dieser Fragen, die ja an und für sich das ganze Problem der Carcinomentwicklung und die hierher gehörenden Anschauungen umfassen müsste, ist ja auf Grund einer so kleinen Anzahl von Beobachtungen wie die hier vorliegenden selbstredend recht zwecklos. Ich wage zwar nicht einen bestimmten Standpunkt einzunehmen, werde aber dessen ungeachtet betonen, dass — meiner Ansicht nach — kein zwingender Grund zu der Annahme vorliegt, dass in den Fällen, wo sich wirkliches malignes und metastasierendes Cancroid entwickelt hatte, andere spezielle Ursachen vorgelegen haben ausser der direkten Reizwirkung des hypothetisch von der Spiroptera ausgeschiedenen Toxins. Es ist ja möglich, dass eben die starken Veränderungen des Bindegewebes eine wesentliche Rolle bei dem malignen Tiefenwachstum und der Metastasierung des Epithels gespielt oder gar dieselben ermöglicht haben; es scheint mir aber doch ebenso berechtigt, die bedeutenden Umbildungen des Epithels wie die des Bindegewebes als nebengeordnete und von einander unabhängige Aeusserungen einer besonderen intensiv toxischen Beeinflussung zu betrachten.

Auch die Entstehung des früher beschriebenen spindelzellensarkomähnlichen, vielleicht sarkomatösen Gewebes liesse sich auf dieselbe Weise erklären. Wie bekannt, entstehen — der herrschenden Anschauung zufolge — sarkomatöse Umbildungen des Bindegewebes in primären Carcinomen bei Mäusen und Ratten durch eine von den Carcinomzellen ausgeübte chemische Reizwirkung (Ehrlich, Apolant, Bashford, Haaland, Loeb u. a.). In einem der hier beschriebenen Fälle lag, wie erwähnt, auch Carcinom vor, im anderen aber nur sehr beträchtliche Hyperplasie und heterotopes Tiefenwachstum des Epithels.

Es ist ja möglich, dass auch in diesen Fällen die sarkomähnliche Umbildung des Bindegewebes auf einer von den Epithelzellen ausgehenden Reizwirkung beruhe; die Annahme scheint mir jedenfalls ebenso nahelegend, dass die Umbildung — sei sie eine sarkomatöse oder nicht — durch einen das Bindegewebe direkt beeinflussenden, vom Parasiten ausgehenden Reiz sich erklären liesse. Auch Lewin¹⁾ denkt an die Möglichkeit einer Reizwirkung dieser Art als Ursache der sarkomatösen Umbildung des Bindegewebes in primärem Carcinom.

Eine sichere Deutung weder von der Natur des umgebildeten Bindegewebes noch von der Aetiologie dieser Umbildung lässt sich nicht erbringen, allein die Tatsache, dass eine solche jedenfalls sarkomähnliche Umbildung in papillomatösen und carcinomatösen durch eine Nematode hervorgerufenen Geschwülsten auftreten kann, scheint mir eine sehr bemerkenswerte zu sein, die bei der Diskussion der Entstehung sarkomatöser Tumoren in primären Carcinomen mit in Betracht genommen werden muss.

Es sei noch hinzugefügt, dass meine Beobachtungen selbstverständlich nicht ausschliessen, dass die Spiropteren in Uebereinstimmung mit der Borrelischen Hypothese ein unbekanntes Virus (etwa ultramikroskopische Bakterien) eingebracht haben können. Bekanntlich hat Peyton Rous Sarkome bei Hühnern durch zellfreie Filtrate überimpfen können.

Die anatomische Untersuchung der Organe dieser Ratten ergab keinen Anhaltspunkt zu der Annahme von irgend einer Konstitutionsanomalie. Auch ist es nicht wahrscheinlich, dass diese Tiere demselben Wurf angehörten oder von derselben näheren Abstammung waren.

Es wird künftigen Untersuchungen obliegen, alle die zur Nachforschung vorliegenden Fragen zu lösen, nachdem jetzt durch den Nachweis der hier besprochenen Nematode dem künstlichen Hervorrufen des Carcinoms ein Ausweg geöffnet worden ist. Es müssen dann vor allem Untersuchungen angestellt werden, inwieweit und unter welchen Bedingungen es möglich sei, Carcinom willkürlich und zwar im strengsten Sinne des Wortes: bei allen mit Nematoden infizierten Versuchstieren hervorzurufen.

Der endgültigen Lösung dieser Frage werden entschieden grosse Schwierigkeiten obliegen, und zwar u. a., weil es kaum möglich sein wird, eine Uebertragungsmethode auszufinden, auf welche die Ratten mit Nematoden in gleicher Menge infiziert werden können. Selbst unter anscheinend gleichen Versuchsbedingungen kann die Infektion der Schaben wie der Ratten eine sehr verschiedene werden, wie es, die Ratten betreffend, aus den Versuchstabellen hervorgeht. Auch die günstige Anzahl und Intervalle der Fütterungen festzustellen, wird schwierig werden. Die besten Resultate wurden in meinen Versuchen bei den Ratten der Versuchsreihe V

1) Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 4.

erreicht, deren Schaben zweimal — jedesmal etwa 40 — mit einem Zwischenraum von etwa 2 Monaten verfüttert worden waren. Wahrscheinlicherweise liegt jedoch hier nur eine Zufälligkeit vor. Werden Schaben in sehr grosser Anzahl auf einmal verfüttert, können die Ratten an akuter Gastroenteritis sterben, wie es mehrmals der Fall war. Es ist ja möglich, dass sich konstante Resultate leichter erzielen liessen, wenn andere für die Nematode empfängliche Tiere benutzt wurden.

Es soll dann hier hinzugefügt werden, dass sich die Nematode infolge meiner letzten Untersuchungen auf weisse Mäuse übertragen lässt und im Vormagen derselben Geschlechtsreife erlangen kann. 28 Mäuse, die hier im Institute mit Küchenschaben (*P. orientalis*, durch eihaltige Fäzes von Ratten infiziert) gefüttert waren, zeigten sich nach dem Verlaufe von 6 Wochen oder nach längerer Zeit alle infiziert, indem es ohne Schwierigkeit in den Exkrementen sämtlicher Mäuse vollreife Eier des Parasiten nachzuweisen gelang. 6 von den Mäusen sind vorläufig spontan gestorben; bei allen fand sich *Spiroptera* im Vormagen, der bei 5 Tieren typische Veränderungen und Papillomatosen derselben Art wie die bei den Ratten vorgefundenen aufwies. Die Untersuchungen sind eben schon im Anfange.

Die Disposition zu Entwicklung maligner, epithelialer Geschwülste muss bekanntlich weit grösser bei Mäusen als bei Ratten genannt werden. Murray¹⁾ hat ferner in 2 Fällen Plattenepithelcarcinom im Vormagen der Maus vorgefunden.

Es lässt sich daher hoffen, dass Uebertragungen der Nematode auf Mäuse brauchbare Resultate werden geben können.

Die Ergebnisse der hier mitgeteilten Untersuchungsreihen können folgendermassen zusammengefasst werden:

1. Eine endemisch auftretende, bisher unbekannte Krankheit im Vormagen und der Speiseröhre der Ratte (*Mus decumanus*) wird hervorgerufen durch eine bisher nicht beschriebene Nematode, die dem Genus *Spiroptera* angehört, und die in entwickeltem Zustand in dem Plattenepithel der Schleimhäute der genannten Organe schmarotzt. Der Zwischenwirt bei der Entwicklung der Nematode ist die Schabe [*Periplaneta americana*, *Periplaneta orientalis*]²⁾.
2. Die Krankheit wurde beobachtet teils als endemisch unter wilden Ratten (*Mus decumanus*) in einer einzelnen, begrenzten Loka-

1) Third scientific Report of the Imperial Cancer Research Fund 1908.

2) Dass auch *Blatta germanica* als Zwischenwirt fungieren kann, wurde oben besprochen.

lität auftretend, teils wurde sie bei bunten Laboratoriumsratten experimentell hervorgerufen, indem man die Nematoden mittels Fütterung mit beiden genannten Schabenarten auf diese Ratten übertrug. Auch auf weisse Laboratoriumsmäuse lässt sich die Nematode durch Schaben übertragen.

3. Die Krankheit besteht in ihrer initialen Stadien aus Epithelhyperplasie und Entzündung, in ausgesprochenen Fällen schliesst sich hieran Papillombildung, die eine kolossale Entwicklung erlangen und nicht nur den Vormagen, sondern aus diesem entspringend bisweilen die ganze Kavität des Magens ausfüllen kann.

Die Papillomatose kann das Vorstadium zur Entwicklung maligner Epitheliome mit invasivem heterotopem Wachstum des Epithels sein, so wie es bei mindestens 5 durch Fütterung mit Schaben (*P. americana*, *P. orientalis*) infizierten Laboratoriumsratten beobachtet wurde.

Die maligne Geschwulstbildung scheint verhältnismässig spät nach der Einführung der Nematoden zur Entwicklung zu kommen, und es ist daher möglich, dass maligne Geschwülste sich bei noch mehr Versuchstieren entwickelt haben würden, wenn nicht eine grössere Anzahl derselben schon kürzere Zeit nach der Uebertragung der Nematode interkurrenten Krankheiten anderer Art erlegen wäre.

4. Bei mindestens 2, wahrscheinlich bei 3 von den mit Schaben gefütterten Laboratoriumsratten mit malignem Epitheliom (Kankroid) liessen sich in anderen Organen Metastasen nachweisen. Es ist somit durch diese Untersuchungen zum ersten Male gelungen, experimentell bei gesunden Tieren metastasierendes Carcinom hervorzurufen.
5. In den Metastasen wurden keine Parasiten oder Parasiteneier gefunden. Die Entwicklung der Metastasen ist daher zurückzuführen auf eine Fähigkeit der Epithelzellen des Magens, sich selbständig, ohne Hilfe eines Parasiten, in fremden Organen weiterentwickeln zu können.
6. Soweit es sich nach den vorliegenden Untersuchungen beurteilen lässt, kann man annehmen, dass sämtliche anatomische Veränderungen durch die Reizwirkung einer Giftproduktion der Nematoden hervorgerufen werden.
7. Die von Borrel und Haaland aufgestellte Hypothese, dass Nematoden Entwicklung von Geschwülsten bei Mäusen

und Ratten hervorrufen können, muss durch diese Untersuchungen als bewiesen betrachtet werden, ebenso wie

8. Borrels Hypothese über die Bedeutung der Nematoden für das endemische Auftreten von Geschwülsten unter Mäusen wahrscheinlichweise richtig ist.

Auch Beobachtungen anderer Forscher müssen nach dem Ausfall der hier mitgeteilten Untersuchungen in einem anderen Licht betrachtet werden. Es ist schwer anzunehmen, dass in Fällen, wo im Geschwulstgewebe Nematoden oder andere Helminthen nachgewiesen sind, es sich nur um ein zufälliges Zusammentreffen handeln sollte. Dass Parasiten wirklich pathogenetische Bedeutung haben, kann kaum bezweifelt werden.

Dies gilt ausser den früher erwähnten, von Borrel zusammengestellten Beobachtungen, von Löwensteins Mitteilungen über Epithelhyperplasie und Papillomatose beim Schmarotzen von *Trichodes* in der Harnblase der Ratten, ferner von dem Auftreten primärer Carcinome in der Leber bei Kühen, die an Distomatose leiden [Haaland¹⁾, Bashford¹⁾], von Wasielewskis²⁾ Nachweis einer Dispharagusart bei papillomatöser Geschwulstbildung im Magen der Taube, Tsukioskas³⁾ Beobachtung von Epithelheterotopie bei Parasitismus von Askariden in den Magen zweier Affen, sowie von mehreren anderen ähnlichen Beobachtungen, die in der helminthologischen Literatur vorliegen.

Auch die Pathologie des Menschen enthält solche Beobachtungen. Diese gelten in erster Reihe den Trematoden. Die Bedeutung des Bilharzia-Parasiten muss, wie bereits früher erwähnt, als bewiesen betrachtet werden. Es lässt sich ferner kaum bezweifeln, dass *Opisthorchis felineus*, wie von Askanazy⁴⁾ zuerst angenommen, pathogenetische Bedeutung für das primäre Carcinom in der Leber hat, und dass dieselbe Bedeutung auf Grund von Beobachtungen von Katsurada⁵⁾ Fuzii⁶⁾, Yamagiwa⁷⁾ und Watanabe⁶⁾, dem *Distomum spatulatum* und *Distomum japonicum* gebührt.

Zweifelhafter erscheint es, ob man den Nematoden bei Menschen eine pathogenetische Rolle für die Entwicklung von Geschwülsten zuschreiben kann. Es muss jedoch daran erinnert werden, dass bereits Klopsch⁸⁾ im

1) l. c.

2) l. c.

3) l. c.

4) Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. 1900. 3. Tag. — Deutsche med. Wochenschr. 1904. — Pathol. Anatomie, von Aschoff herausgeg. 1909.

5) Zieglers Beitr. 1900. Bd. 28.

6) Gann. VI. 1912.

7) Gann. II.

8) Virchows Archiv. 1863.

Jahre 1863 sich die Möglichkeit eines ätiologischen Zusammenhanges zwischen Trichinen und Carcinom vorstellte, und dass die Literatur eine Reihe von Beobachtungen enthält (Langenbeck¹⁾, Klopsch²⁾, Linstow³⁾, Babes⁴⁾, Groth⁵⁾, Strandgaard⁶⁾), die darlegen, dass bei Individuen mit ausgesprochen chronischer Trichinose Carcinom in Organen gefunden wurde, die den trichinenhaltigen Muskeln naheliegen, namentlich in der Mamma.

Alles in allem ist es wahrscheinlich, dass auch in der Pathologie des Menschen den Helminthen ein, wenn auch bescheidener Platz unter den Ursachen der Geschwülste zukommt. Ebenso ist nicht auszuschliessen, dass auch bei Krebsendemien unter den Menschen das endemische Auftreten der Fälle in Beziehung zu besonderer Häufigkeit irgendwelcher Helminthen stehen könne, wie es schon früher bei den Bilharziakrebsen des Menschen und jetzt bei den hier beschriebenen Geschwülsten der Ratte festgestellt worden ist.

Erklärung der Figuren auf Tafel IV—XVIII.

(Die beigegefügtten Photogramme und farbigen Abbildungen sind auf Kosten des „Carlsbergerfonds“ hergestellt. Ich erlaube mir auch hier dem Fond meinen ergebensten Dank auszusprechen.)

Tafel IV.

- Figur 1—2. Weibliche Spiropteren, natürliche Grösse.
 „ 3. Männliche Spiroptera, „ „
 „ 4. Reife Eier der Spiroptera. Vergr. etwa 280.
 „ 5. Spiroptera in der Muskulatur einer Schabe.
 „ 6. Spiroptera mit ihrer Kapsel, aus der Muskulatur einer Schabe herauspräpariert.
 „ 7. Querschnitt einer Spiropteren enthaltenden Speiseröhre.
 „ 8—12. Im Epithel des Vormagens gelagerte Spiropteren.

Tafel V.

- Figur 13—16. Durchgeschnittener normaler Magen der Ratte in dilatiertem (Fig. 13 bis 14) und kontrahiertem Zustand (Figur 15—16). Natürliche Grösse.
 „ 17. Flächenansicht eines Spiropteren enthaltenden Vormagens ohne krankhafte Veränderungen. Natürliche Grösse.

1) Deutsche Klinik. 1863. Nr. 24.
 2) l. c.
 3) Virchows Archiv. Bd. 44.
 4) Zentralbl. f. Bakteriöl. 1906. Bd. 42.
 5) Virchows Archiv. 1864. Bd. 29.
 6) Ugeskrift f. Läger. 1900.

- Figur 18. Durchgeschnittener Vormagen mit Spiropteren und ausgesprochenen Veränderungen (Versuch IV, Nr. 12). Natürliche Grösse.
- „ 19. Mikroskopischer Anblick der Wand derselben. Starke Vergr.
- „ ~~20~~. Vormagen mit Spiropteren und ausgesprochenen Veränderungen (Ratte aus der Raffinerie). Natürliche Grösse.
- „ ~~21~~. Ein Teil der Wand desselben Vormagens (starke Vergr.). Papillomatose, heterotopes Tiefenwachstum des Epithels. Keine Entzündungserscheinungen.
- „ 22. Vormagen mit Spiropteren und ausgesprochenen Veränderungen (Versuch II, Nr. 7). Natürliche Grösse.
- „ 23. Ein Teil der Wand desselben Vormagens (starke Vergr.). Spiropteren, heterotopisches und beginnendes invasives Wachstum des Epithels. Starke entzündliche Erscheinungen.
- „ 24. Vormagen mit Spiropteren und ausgesprochenen Veränderungen (Versuch V, Nr. 7). Natürliche Grösse.
- „ 25—26. Zwei Bezirke dieses Vormagens. Spiropteren und Tiefenwachstum des Epithels. Starke entzündliche Erscheinungen.
- „ 27—28. Zwei Vormagen mit Spiropteren und ausgesprochenen, zum Teil papillomatösen Veränderungen. (Versuch II, Nr. 9 und Versuch IV, Nr. 6). Natürliche Grösse.

Tafel VI.

- Figur 29—30. Kolossale, durch Spiropteren hervorgerufene Papillomatose in den Magen zweier wilder Ratten (aus Dorpat). Natürliche Grösse.
- Figur 31. Sehr starke Papillomatose im Vormagen einer mit Schaben (*P. americana*) gefütterten bunten Ratte (**Z**). Natürliche Grösse.
- „ 32. Starke Papillomatose einer wilden Ratte (**O**) aus der Raffinerie. Natürliche Grösse.
- „ 33. Sehr starke Papillomatose einer mit Schaben (*P. americana*) gefütterten bunten Ratte (**EE**). Natürliche Grösse.
- „ 34. Kolossale Papillomatose einer wilden Ratte (**E**) aus der Raffinerie. Natürliche Grösse.
- „ 35. Durchschnitt desselben Magens. Zweimal vergrössert.
- „ 37. Kolossale Papillomatose einer wilden Ratte (**N**) aus der Raffinerie. Natürliche Grösse.
- „ 38. Durchschnitt desselben Magens. Zweimal vergrössert.
- „ 40. Kolossale Papillomatose einer wilden Ratte (**AE**) aus der Raffinerie. Natürliche Grösse.
- „ 41. Durchschnitt desselben Magens. Zweimal vergrössert.

Tafel VII.

- Figur 36. Papillom des Magens der Ratte **E**. Mittlere Vergr.
- „ 39. Papillombildung und Epithelcysten des Magens der Ratte **N**. Mittlere Vergr.
- „ 42. Papillombildung und Epithelcysten desselben Magens. Mittl. Vergr.

Figur 43. Tiefenwachstum des Epithels in demselben Magen. Durchwachsung der Muscularis mucosae. Die entzündlichen Erscheinungen sind sehr wenig ausgesprochen, nur im Epithel vereinzelte Leukozytenanhäufungen. Starke Vergr.

Tafel VIII.

- Figur 44—45. Kolossale Papillomatose und Epithelcystenbildung im Vormagen einer mit Schaben (*P. americana*) gefütterten bunten Ratte (AA). Natürliche Grösse.
- „ 46. Durchschnitt desselben Magens. Zweimal vergrössert.
- „ 47. Dasselbe Präparat. Eine Partie der Wand des Vormagens (kolossale Epithelcystenbildung und Destruktion der Wand). Starke Vergr.
- „ 48. Knollenförmige Bindegewebsgeschwulst im Magen einer Ratte (X) aus der Raffinerie. Natürliche Grösse.
- „ 49. Durchschnitt desselben Magens. Zweimal vergrössert.
- „ 50. Heterotopisches Tiefenwachstum in der Wand des Vormagens derselben Ratte. Keine oder zweifelhafte Entzündungserscheinungen. Starke Vergr.

Tafel IX.

- Figur 51—54. Knollenförmige Bindegewebsgeschwulst im Magen einer Ratte (U) aus der Raffinerie. Natürliche Grösse.
- „ 55. Durchschnitt desselben Tumors. Zweimal vergrössert.
- „ 56. Randpartie desselben Tumors. Starke Vergr.
- „ 57. Knollenförmige Bindegewebsgeschwulst im Magen einer Ratte (OE) aus der Raffinerie. Natürliche Grösse.
- „ 58. Randpartie desselben Tumors. Nach links oben sarkomähnliches Bindegewebe (s. Fig. 89).

Tafel X.

- Figur 59. Sehr starke Papillomatose im Vormagen einer mit Schaben (*P. americana*) gefütterten bunten Ratte (DD). Natürliche Grösse.
- „ 60. Durchschnitt desselben Magens. Papillomatose und Cystenbildung. Zweimal vergrössert.
- „ 61. Invasives Wachstum (beginnende Kankroidbildung) des Epithels an der Oberfläche eines Papilloms. Starke Vergrößerung.
- „ 62—63. Magen einer mit Schaben (*P. americana*) gefütterten bunten Ratte (BB). Natürliche Grösse.
- „ 64. Durchschnitt desselben Magens. Zweimal vergrössert.
- „ 65. Kankroidbildung in der Wand des Vormagens derselben Ratte. Starke Vergr.
- „ 66. Papillomatose (Metastase?) in der Wand der Harnblase derselben Ratte. Zweimal vergrössert.
- „ 67. Dasselbe Präparat. Mittlere Vergr.

Figur 68. Tiefenwachstum und Verhornung des Epithels derselben Harnblase. Starke Vergr.

„ 69. Adenopapillom im Dickdarm derselben Ratte. Schwache Vergr.

Tafel XI.

Figur 70—71. Magen einer mit Schaben (*P. americana*) gefütterten bunten Ratte (CC). Natürliche Grösse.

„ 72. Durchschnitt desselben Magens. Zweimal vergrößert.

„ 73. Kankroid in der Wand des Vormagens derselben Ratte. Starke Vergr.

„ 74. Dasselbe Präparat. Starke Vergr.

„ 75. Metastasen in retroperitonealer Lymphdrüse derselben Ratte. 6—7 malige Vergr.

„ 76. Dasselbe Präparat. Starke Vergr.

Tafel XII.

Figur 77. Magen einer mit Schaben (*P. americana*) gefütterten bunten Ratte (Y). Natürliche Grösse.

„ 78—79. Kankroid in der Wand des Vormagens derselben Ratte. Starke Vergr.

„ 80. Metastase in der Lunge derselben Ratte.

„ 81. Magen einer mit Küchenschaben (*P. orientalis*) gefütterten bunten Ratte. Natürliche Grösse.

„ 82. Kankroid in der Wand des Vormagens derselben Ratte. Starke Vergr.

Tafel XIII—XVIII.

Figur 83. Kankroid in Mukosa und Submukosa des Vormagens einer mit Schaben (*P. americana*) gefütterten bunten Ratte (Y). Färbung mit Eisenhämatoxylin-van Gieson. Zeiss Obj. 4a. Okul. 4. Vergr. etwa 34.

„ 84. Kankroid aus einem anderen Bezirk desselben Vormagens. Färbung nach Ernst und mit Neutralrot. Vergr. wie Fig. 83.

„ 85. Kankroid in Mukosa und Submukosa des Vormagens einer mit Schaben (*P. americana*) gefütterten bunten Ratte (CC). Färbung und Vergrößerung wie Fig. 83.

„ 86. Plasmazellen in Mukosa und Submukosa eines an kolossaler Papillomatose angegriffenen Vormagens. Wilde Ratte (AE) aus der Raffinerie. Färbung nach Unna-Pappenheim. Zeiss Oel-Immersion $\frac{1}{12}$. Okul. 4.

„ 87. Lokale Eosinophilie bei ausgesprochener Papillomatose im Vormagen einer mit Küchenschaben (*P. orientalis*) gefütterten bunten Ratte. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Zeiss Oel-Immersion $\frac{1}{12}$. Okul. 4.

„ 88. Lokale Eosinophilie bei ausgesprochener Papillomatose und Kankroid (vergl. Tafel XII, Fig. 81—82) im Vormagen einer mit Küchenschaben (*P. orientalis*) gefütterten bunten Ratte. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Zeiss Oel-Immersion $\frac{1}{12}$. Okul. 4.

- Figur 89. Spindelzellensarkomähnliche Umbildung des Bindegewebes im Vormagen einer wilden Ratte (**OE**) aus der Raffinerie (vergl. Taf. IX, Fig. 57—58). Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Vergr. etwa 340. Zeiss Obj. 5. Okul. 4.
- „ 90. Spindelzellensarkomähnliche Umbildung des Bindegewebes im Vormagen einer mit Schaben (*P. americana*) gefütterten bunten Ratte (**CC**) (vergl. Taf. XI, Fig. 70—74 sowie 85). Zeiss Obj. 5. Okul. 4. Vergr. etwa 340.
- „ 91. Spindelzellensarkomähnliche Umbildung des Bindegewebes im Vormagen der wilden Ratte **OE**.
- „ 92. Rekonstruktion einer in Serienschnitte vollständig zerlegten Spiroptera.

Die farbigen Tafeln sind nach Originalzeichnungen des Dr. N. R. Christoffersen reproduziert.
