

V.

Die endogene Zellenbildung beim Krebs.

(Hierzu Tab. II.)

Von Rud. Virchow.

In meiner Abhandlung über den Krebs hatte ich über die bei demselben vorkommende, endogene Zellenbildung Folgendes gesagt: „Es entwickeln sich im Innern einer vorhandenen Zelle neue Zellen — Mutter- und Tochterzellen. An sich tragen diese Tochterzellen keine wesentlichen Eigenthümlichkeiten; das Eigenthümliche liegt nur in der endogenen Entwicklung. Ist denn diese so unerhört im Körper? Geben nicht die Knorpel Gelegenheit, dieselbe zu studiren? Und welcher Unterschied besteht in dieser Beziehung zwischen Krebs und Enchondrom“? (Bd. I. p. 107) Diese Angaben, welche ich noch jetzt in ihrer ganzen Ausdehnung aufrecht erhalten muß, bezogen sich hauptsächlich auf die fertigen Organisationsprodukte, auf die schon gebildeten, eingeschachtelten Kerne und Zellen; über die einzelnen Akte der Bildung selbst hatte ich damals nicht Erfahrungen genug, um mich darüber aussprechen zu können (p. 133), und ich beschränkte mich daher auf die Bemerkung, daß man nicht selten von endogener Zellenbildung gesprochen zu haben scheine, wo man nur den ganzen, durch eine zähre Intercellularsubstanz verklebten Inhalt eines Bindegewebsraums vor sich hatte.

In der späteren Abhandlung über die pathologischen Pigmente sprach ich mich (p. 483) dahin aus, dass die Umhüllungstheorie, welche Naegeli für die Pflanzenzellen aufgestellt und Reichert für die Eizelle nachzuweisen gesucht hat, auch für die Bildung von Tochterzellen in Mutterzellen beim Krebs und Sarcom, in Knorpeln und Lymphdrüsen richtig sei, dass es sich also auch hier um die Bildung von Membranen um Inhaltportionen einer präexistirenden Zelle handle.

Seit jener Zeit habe ich mich vielfach bemüht, genauere Beobachtungen über die einzelnen Vorgänge bei der endogenen Zellenbildung zu machen; namentlich habe ich diejenigen beiden Gewebe benutzt, welche von vornherein mir die meisten Anhaltspunkte gewährt hatten, das Krebs- und Knorpelgewebe. Dabei stieß ich sehr bald auf einen Punkt, der meine ganze Aufmerksamkeit erregte und über den ich schon früher Nachricht gegeben haben würde, wenn nicht die Eigenthümlichkeit des Phänomens mich zu immer neuen Beobachtungen aufgefordert hätte. Gegenwärtig glaube ich sicher genug darüber zu sein, um eine öffentliche Mittheilung vertreten zu können; ich bin dazu um so mehr aufgefordert, als gerade dieser Punkt zu den ungerechtesten Angriffen auf mich gemisbraucht worden ist.

In meiner Abhandlung über den Krebs (p. 130—31) theilte ich Beobachtungen mit über eigenthümliche Zellen, welche grosse Hohlräume enthielten, die ich als vergrößerte Kerne deuten zu können glaubte. Ich bildete dieselben Tab. I. fig. 5. ab und beschrieb ihre Entwicklung folgendermassen: „In dem Verhältnis, als sich das Kernkörperchen entwickelt, sieht man hier die Membran des Kerns dicker und zäher, die Gestalt desselben runder, kugeliger, und den Inhalt gleichförmiger werden. — Der wachsende Kern bedingt eine Atrophie der Zelle: er erreicht sehr bald, gewöhnlich an zwei Stellen zuerst, die Zellenwand, und indem sich diese ziemlich eng an ihn anlegt, sieht man die Ueberreste des Zelleninhalts und der Zellenmembran eigentlich nur in Form eines oder

zweier Anhänge, welche als Spitzen oder Ohren an dem vergrößerten Kern aufzusitzen scheinen. Allein auch diese werden immer mehr verkleinert, der wachsende Kern zieht die Membran förmlich über sich herüber und verändert dadurch die Gestalt der Zelle aus einer verschiedenartig ausgezogenen in eine kugelrunde. Anfangs sah man den Ueberrest der Zellenmembran noch als einen feinen grauen Schatten um die dicke und dunkle Kernmembran; allmählig verschwindet auch dieser und der einzige Anknüpfungspunkt zur Erklärung dieser merkwürdigen Gebilde besteht in einem flachen, kappenartig an einer Seite der Kernmembran aufgelagerten, dunkeln Stück.“

Etwa ein halbes Jahr nach der Ausgabe des ersten Hefts unseres Archivs, in welchem meine Krebsarbeit stand, erschien das Buch von Bruch über die Diagnose der bösartigen Geschwülste. Meine Arbeit schien dem Verfasser unbekannt geblieben zu sein. Auf Taf. 5. fig. 4. d". fanden sich Zellen aus Krebs mit denselben großen, hellen Hohlräumen vor, welche in der Erklärung als „Kernzellen mit Glaskugeln (Wassertropfen) durch Imbibition“ bezeichnet waren. Diese sonderbare Interpretation wurde durch eine Stelle im Texte selbst (p. 395) bestätigt, wo es heißt: „Durch Zusatz von Wasser entstand eine eigenthümliche Erscheinung; es bildeten sich nämlich innerhalb der Zellen selbst glashelle Kugeln, die sich wie Löcher in denselben ausnahmen, ein Beweis, dass sich der Inhalt mit dem imbibirten Wasser nicht mischte.“ Eine andere, darauf bezügliche Stelle habe ich in dem Buche nicht auffinden können; auch ist mir nicht bekannt, dass der Verfasser sich sonst darüber geäußert hätte.

In dem Jahresberichte von Canstatt und Eisenmann für das Jahr 1847. Bd. I. p. 36 fand sich darauf folgender Aphorismus von Henle: „Die großen, seltsam geformten Zellenkerne, die Virchow in Krebsen gefunden haben will, sind, wie Bruch's gleichzeitig erschienene Arbeit lehrt, imbibirte Wassertropfen.“ Es ist nicht zu meiner Kenntniß gekommen, ob Henle sich um diesen Gegenstand

weiter bekümmert hat; dagegen bemerkt er neuerlichst (Zeitschrift f. rat. Med. 1849. Bd. VII. Hft. 3. p. 410), um zu beweisen, dass ich noch mancherlei zu lernen habe; was „wir Anderen schon können,“ dass ich „eingesogene Wassertropfen als Zellenkerne“ beschrieben habe. Beweise bringt er natürlich nicht vor.

In seinen Beiträgen zur Anatomie und Pathologie der menschlichen Haut giebt F. von Bärensprung auf Taf. II. Fig. XIX. $\alpha-\delta$ Abbildungen ganz ähnlicher Zellen aus einem Schmeerbalge. Er beschreibt dieselben p. 95—98 sehr weitläufig. Zwischen den auf der Kante stehenden und daher faserig erscheinenden Epidermis-Zellen sieht man in dem Inhalte der Atherome viele kreisrunde oder elliptische Bläschen, welche eine sehr scharfe und feine Contour haben, ganz durchsichtig und wasserhell sind und oft in bedeutender Anzahl neben einander liegen. Isolirt man sie von einander, so erscheinen sie, von der Fläche gesehen, platt, polyedrisch, sehr durchsichtig. Auf ihrer Oberfläche bemerkt man feine, radiale Linien, welche von einer Faltung berzurühren scheinen, und ihr Rand ist öfters an einer oder mehreren Stellen umgebogen, ein Beweis, wie dünn er ist. Ein Kern ist zuweilen vorhanden und fehlt zuweilen. Auf der Kante liegend, haben die Zellen die Gestalt einer Ellipse, welche vorn und hinten in eine Spitze ausläuft, und diese Spitz \ddot{e} n sind durch eine dunkle Linie verbunden. Diese ist nichts Anderes als der scharfe Zellenrand, und die elliptische Gestalt röhrt von einer blasenartigen Aufreibung der Mitte der Zelle her. Die Zellen sind platt d. h. ihre Wände liegen dicht aneinander, in der Mitte aber haben sie sich von einander getrennt und so erhoben, dass sie einen kugeligen oder ellipsoidischen Raum zwischen sich einschliessen. An einzelnen Zellen hat diese mittlere bläschenartige Aufreibung einen kleineren, an anderen einen grösseren Umfang, sie kann so gross werden, dass sie endlich die Peripherie erreicht und die ganze Zelle in ein Bläschen verwandelt wird; zuweilen beginnt sie gerade in der Mitte, zuweilen näher dem

Rande; wo Kerne in den Zellen vorhanden sind, da sitzen sie jedesmal in dieser Aufreibung. Es kann nun, fährt v. Bärensprung fort, ein solches Auseinanderweichen der Zellmembranen nicht wohl anders zu Stande kommen, als durch eine Imbibition von Flüssigkeit. Es wird dieser Vorgang noch dadurch bewiesen, daß, wenn man die Masse eine Zeitlang in Wasser macerirt, jene Trennung der Zellwände immer weiter fortschreitet, daß sie sich dagegen verliert, wenn man die Masse eintrocknen läßt, beim abermaligen Aufweichen in Wasser jedoch von Neuem entsteht. — Was die Natur der imbibirten Flüssigkeit betrifft, so findet v. Bärensprung, daß die Vermuthung nahe liegt, es sei jene concentrirte Eiweißlösung, welche sich in den Schmeerbälgen zwischen den Epidermiszellen nachweisen läßt; dafür spricht auch, daß durch Sublimatlösung eine körnige Trübung des Zelleninhaltes entsteht.

John Hughes Bennett gibt in seinem neuen Werke über den Krebs (On cancerous and cancroid growths. Edinb. 1849.) ähnliche Abbildungen und Erklärungen. So finden sich namentlich in Fig. 69 sehr gute Darstellungen dieser Zellen, und in der Beschreibung heißt es (p. 62): „In einigen der größeren Zellen konnte man den Kern in der Zellwand sehen, während die Zelle selbst durch Flüssigkeit ausgedehnt war.“

Nehmen wir diese verschiedenen Angaben zusammen, so findet sich also, daß Bruch (und auf seine Autorität hin Henle), von Bärensprung und Bennett das Vorhandensein kugeliger Flüssigkeitstropfen in einem Theil der Zelle oder auch in der ganzen Zelle annehmen. Bennett spricht sich über die Natur derselben, sowie über ihren Ursprung gar nicht aus; Bruch (und nach ihm Henle) erklärt sie für Wasser, welches von außen imbibirt (nach Henle eingesogen) sei, nachdem man den Krebssaaft mit Wasser vermischt hat; von Bärensprung betrachtet sie als eine Eiweißlösung, welche durch Imbibition aus dem im Atheromsack enthaltenen Fluidum schon innerhalb der Geschwulst in die Zelle gelangt sei.

Es liegen hier also drei Fragen vor: Ist eine Flüssigkeit vorhanden? ist diese Flüssigkeit Wasser oder eine wässrige Lösung einer Substanz? ist diese Flüssigkeit als solche imbibirt?

Was die erstere Frage anbetrifft, so ist sie unzweifelhaft zu bejahen, und als ich die Ansicht aussprach, dass es sich hier um vergrößerte Zellenkerne mit einem homogen gewordenen Inhalte handelte, ist es mir keinen Augenblick beigekommen, den letzteren als eine feste Substanz zu bezeichnen. Die Versuche von Bärensprung's sind in dieser Beziehung vollkommen schlagend, und wenn man daher die Bedeutung dieser Gebilde unerörtert lässt, so kann man sicher behaupten, dass diese glashellen, oft wie Löcher in den Zellen aussehenden Stellen Hohlräume mit einem flüssigen Inhalt sind.

Die zweite Frage nach der Natur dieser Flüssigkeit ist ungleich schwieriger zu beantworten, da die Einwirkung von Reagentien entweder kein Resultat giebt, oder sehr schwer zu bewerkstelligen ist. Ich hatte Versuche darüber schon vor langer Zeit gemacht, ohne zu einem bestimmten Schlusse zu gelangen; ich konnte mich bei Gelegenheit einer Beobachtung von Lebert nur dagegen aussprechen, dass hier nicht ein flüssiges Fett vorhanden sei (Bd. I. p. 131). Weder Alkalien, noch organische Säuren zeigten mir eine bestimmte Veränderung der Flüssigkeit; ich sah nur, dass, wenn ich einen Strom von Kalilauge über solche Zellen hingehen ließ, bei der Auflösung des körnigen Inhalts dieser nicht in den hellen Raum sofort hineinströmte. Wenn nun von Bärensprung beim Zusatz einer Sublimatlösung eine körnige Trübung entstehen sah, so beweist dies mindestens, dass kein reines Wasser in dem Hohlräume enthalten ist. In der letzten Zeit habe ich neue Versuche mit Jod, chromsaurem Kali, Schwefelsäure, Essigsäure, Bleiessig etc., theils allein, theils in aufeinander folgender Einwirkung gemacht, ohne jedoch ein bestimmtes Resultat erlangen zu können.

Wenn nun die in dem Hohlräume enthaltene Flüssigkeit

als eine imbibirte bezeichnet wird, so bin auch ich der Ansicht, daß mindestens die wässrigen Bestandtheile derselben von außen eingedrungen sein müssen. Woher sollte auch sonst das in wachsenden Zellen zunehmende Wasser stammen, als von der Flüssigkeit, in der sie suspendirt sind oder welche zwischen ihnen enthalten ist? Ich kann daher gegen die Annahme von v. Bärensprung, daß die in den Hohlräumen der beschriebenen Epidermiszellen enthaltene Flüssigkeit von der zwischen ihnen befindlichen herkomme, nichts einwenden, insofern gar kein anderer Weg gedacht werden kann. Wenn aber Bruch glaubt, daß die von ihm in Hohlräumen von Krebszellen beobachtete Flüssigkeit von dem bei der Untersuchung des Objekts zu dem Krebssaft hinzugesetzten Wasser herrühre, also erst auf dem Objektglase in die Zellen eingedrungen, imbibirt oder eingesogen sei, so beruht dies auf einem Beobachtungsfehler. Nichts läßt sich so sicher darthun, als daß die Zellen schon an ihrem Fundorte sich in diesem Zustande befinden. Sowohl früher, als jetzt habe ich, wie ich das bei allen thierischen Flüssigkeiten zu thun pflege, die Untersuchung des Krebssafes mit und ohne Zusatz von Wasser gemacht, und dabei die Hohlräume in der nativen Flüssigkeit ebenso vollständig gefunden, wie in der durch Wasserzusatz veränderten. Weder bedingt der Zusatz von Wasser eine erhebliche Veränderung der Hohlräume, wenigstens bei einer nicht allzulangen Zeit der Einwirkung; noch der Zusatz concentrirter Salz-Lösungen. Die Hohlräume præexistiren demnach in den Krebsgeschwülsten, und ich muß den in einem zweijährigen Intervall zweimal wiederholten Vorwurf von Henle, als ob ich (auf dem Objektglase) eingesogene Wassertropfen mit vergrößerten Zellenkernen verwechselt hätte, als einen ebenso grundlosen, als unverantwortlichen mit Entschiedenheit zurückweisen.

Wenn nun auch die Hohlräume schon in den Zellen an ihrem Entstehungs-Ort enthalten sind, so könnte man immerhin glauben, ein einfaches Imbibitions-Phänomen vor sich zu haben, indem die eiweißhaltige flüssige Intercellularsubstanz

in die Zellen eingedrungen sei. Diese Vermuthung wird schon deshalb unwahrscheinlich, weil diejenigen Theile des Krebses, welche solche Zellen führen, gewöhnlich um Vieles trockener sind, als diejenigen, in welchen die gewöhnlichen Zellen enthalten sind. Ueberall, wo diese Veränderung sich in einem gewissen Umfange ausbildet, gehen an den Krebsen schon äußerlich bemerkbare Veränderungen vor sich. Dieselben bilden härtere, resistenter Knoten; auf dem Durchschnitte sieht man eine mehr weifliche, undurchsichtige Masse und beim Druck entleert sich nicht der bekannte, rahmige Saft, sondern eine dicke, in Form kleiner Cylinder aus den Alveolen-Durchschnitten hervortretende, breiige und schmierige Masse, wie sie der von Cruveilhier als *Cancer areolaire pultacé* beschriebenen Form eigenthümlich ist. Diese eingedickte, an Wasser ärmere Masse enthält gewöhnlich Zellen, welche sowohl in chemischer, als physikalischer Beziehung den epidermoidalen gleichen, und welche daher die Vermuthung, dass hier ein einfaches Imbibitions-Phänomen zur Erscheinung komme, widerlegen.

Wenn Bruch angiebt, dass der Zelleninhalt sich mit dem imbibirten Wasser nicht gemischt habe, so hätte ihn, wie seinen Lehrer, diese seltsame Erscheinung wohl darauf führen können, dass dazu ein besonderer Grund existiren müsse, und wenn Henle daran gedacht hätte, dass meine Behauptung von der dicken und zäheren Membran des Kerns durch meine Zeichnungen belegt ist, so würde er vielleicht concedirt haben, dass sich bei Anwesenheit einer solchen dicken und zähen Membran das Nichteintreten einer Vermischung der Flüssigkeit mit dem Zelleninhalt ungleich wahrscheinlicher darstellt. Wenn man annimmt, dass ohne eine trennende Membran Wasser und Zelleninhalt sich berühren sollten, ohne sich zu vermischen, so setzt dies eine so grosse Dichtigkeit und Zähigkeit des Zelleninhaltes voraus, dass man schwer begreifen kann, wie das Wasser überhaupt dazwischen eindringen und sich innerhalb des Zelleninhalts zu einer regel-

mässigen Kugel gestalten sollte. Wenn man aber auch eine solche Möglichkeit etwa durch die Berufung auf die vergleichende Anatomie der Infusorien oder sonstwie stützen wollte, so frage ich, wie man diejenigen Formen begreifen will, wo die ganze Zelle nur aus einem einzigen derartigen Hohlraume besteht? Doch es ist kaum nöthig, diese weitläufige Behandlung einer so oberflächlich begründeten Behauptung zu versuchen, da die Beschaffenheit der Hohlräume selbst jeden Gedanken dieser Art unmöglich macht.

Bisher hatten wir uns nur auf die einfachen Hohlräume mit homogenem Inhalt beschränkt; sehen wir jetzt die Hohlräume mit zusammengesetztem Inhalt an.

Hier stoßen wir zunächst auf diejenigen, welche einen oder mehrere, rundlich¹, oval oder eckig gestaltete, glatte, faltige oder körnige Körper enthalten. Ich habe solche Körper schon früher abgebildet und dieselben als Kernkörperchen, die gleichfalls vergrößert seien, betrachtet. In dieser Anschauung stand ich keineswegs isolirt. Lebert (Phys. path. Pl. XVIII. fig. 8. c. Pl. XX. fig. 3. fig. 6. d. Pl. XXI. fig. 4. b. fig. 9. et 10.) bildet sehr viele Zellen dieser Art ab, bei denen freilich die homogene, glashelle Beschaffenheit des Hohlraumes nicht immer recht deutlich hervortritt, weil in seinen Zeichnungen die granulirte Beschaffenheit des Zelleninhaltes überhaupt wenig oder in einer zu schematischen Weise berücksichtigt ist, die aber doch evident hierher gehören. Bennett (On cancerous and caneroid growths. fig. 32. 33. 34. 56.) dagegen hat Zeichnungen, welche das vorliegende Verhältniss ungleich charakteristischer darstellen, welche er ebenso auf vergrößerte Kerne und Kernkörperchen zurückführt.

Bei dieser Art der Deutung, wo drei sehr grosse concentrische Körper so aufgefasst werden, dass der erste der Zellenmembran, der zweite dem Kern, der dritte dem Kernkörperchen identificirt wird, kommt man sehr bald in Verlegenheit, wenn in dem innersten Kreis noch ein vierter ähnlicher Körper erscheint.[†] Lebert ist in diesem Falle zu verschie-

denen Deutungen gekommen. Bald nennt er den innersten Körper secundäres Kernkörperchen (Pl. XVIII. fig. 8.), bald spricht er von' concentrischen Zellen, die bis zu 6 Hüllen zeigten (Pl. XXI. fig. 4. c.) oder die so dicke Membranen haben, daß man daran eine äußere und innere, weit von einander abstehende Wand unterscheiden kann (Pl. XVIII. fig. 9.). In dem erstenen Punkte stimmt die Deutung einer Zeichnung von Bennett (Fig. 32), welche sehr gelungen dargestellt ist, ziemlich überein; dieser Beobachter nennt das Ganze Körperchen, dann kommt der Kern, das Kernkörperchen, endlich das Centralkörnchen (*centre granule*). In dem Text geht Lebert noch weiter; er schließt aus der Existenz der secundären Nucleoli, daß die eigentlichen Nucleoli nichts weiter, als unvollkommen entwickelte Kerne seien (Phys. path. II. p. 257). Bruch endlich wird ganz radical und erklärt die Kernkörperchen aller Zellen für junge Kerne, obwohl die Abbildung, auf welche er sich beruft, mit seinen übrigen Zeichnungen verglichen, durchaus nicht für seine Ansicht beweisend ist (Diagnose etc. p. 284 sq. Taf. I. fig. 11. d.). — Die andere Deutung Leberts von der dicken, doppelt contourirten Membran entspricht der Angabe von J. Vogel, welche ich schon früher berücksichtigt habe (Icones Tab. XXIV. fig. I. und III. b.), welche aber, wenigstens zum Theil, keineswegs zu seinen Figuren paßt.

Das Wesentliche liegt eben darin, daß die Hohlräume mit einfacherem homogenem und die mit zusammengesetztem Inhalt vollkommen identisch sind und daß Alles, was darin vorkommt, als endogene Neubildung gefaßt werden muß.

Diese Erkenntniß lag für Bruch sehr nahe, da er bei der Zeichnung seiner Fig. 4. Beides neben einander hatte, „Glaskugeln“ und „Mutterzellen mit Tochterzellen und Kernen;“ für mich war es weniger der Fall, da ich zufälligerweise nur solche Bildungen beobachtet hatte, welche auch Lebert und Bennett in meiner Weise, die also doch eine natürliche sein mußte, deuteten. Ein weitläufiger Beweis der

Identität der „Glaskugeln“ und der „Tochterzellen“ scheint mir unnötig zu sein; ein Blick auf die sorgfältigen Abbildungen von Bennett und mir wird dazu ausreichen, wenn man einmal die theoretische Klippe überwunden hat. Dagegen entsteht die Frage, ob die von Lebert, Bennett und mir ausgesprochene Ansicht, dass die großen, hellen Hohlräume aus Kernen entstehen, und als vergrößerte und veränderte Kerne betrachtet werden dürfen, aufrecht zu halten und auf alle Arten solcher Hohlräume, einfache und zusammengesetzte, ausgedehnt werden darf. In meiner früheren Arbeit wurde ich, wie die anderen beiden Beobachter, dadurch geleitet, dass wir in Zellen, die mit Hohlräumen versehen waren, die Kerne vermissten, so dass es schien, als wären die Hohlräume an ihre Stelle getreten. Dies ist nun freilich nicht immer der Fall, vielmehr findet man nicht selten neben dem Hohlraume noch einen oder mehrere Zellenkerne wohl erhalten (Taf. II. fig. 4. b. d.). Allein da man außerdem nicht selten Krebszellen mit zwei und mehreren Kernen dicht daneben antrifft, so kann hier immer noch die Vermuthung stehen bleiben, dass nur einer oder zwei der Kerne sich veränderten, während die übrigen unverändert blieben. Dafür könnte namentlich der Umstand sprechen, dass man in Zellen, welche noch Platz genug für Kerne enthalten, neben einem einzigen oder mehreren Hohlräumen doch nur einen einfachen glatten oder körnigen Zelleninhalt findet (fig. 2. a. b. e. h.), so dass also hier offenbar der Kern zu Grunde gegangen ist, als die Hohlräum-Bildung begann. Es lässt sich ferner dafür der Umstand anführen, dass die Zahl der Hohlräume, deren ich bis 5 in einer Zelle beobachtet habe (fig. 3. c.), in einem ziemlich bestimmten Verhältniss zu der in solchen Krebsen gewöhnlichen Zahl von Kernen steht, wie das auch aus Bruch's Figuren (Taf. 5. fig. 4. d. d'. d'') hervorgeht. Endlich muss ich noch dafür erwähnen, dass die Größe der Hohlräume, wenigstens ihre anfängliche, der Größe mässig ausgebildeter Kerne gleicht, und dass sich selten solche Hohlräume finden, welche kleiner sind, als in demselben Krebsknoten Kerne vorkommen. Auch

darauf endlich könnte man Gewicht legen, dass die Hohlräume von Anfang an relativ starke Membranen (Wände) besitzen, so dass die Präexistenz derselben nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen über Membranbildung sehr wahrscheinlich ist.

Nichtsdestoweniger kann ich nicht sagen, dass ich die Umwandlung von Kernen zu solchen Hohlräumen direct zu beweisen vermag, oder dass ich sie unmittelbar beobachtet hätte. Wenn ich, wie sich sehr bald ergeben wird, die Deutung der Inhalts-Körper der Hohlräume als vergrößerter Kernkörperchen vollkommen aufgebe, so darf ich in Beziehung auf die Kerne jedenfalls auch nicht weiter gehen, als dass ich die Wahrscheinlichkeit vertheidige, die Hohlräume möchten durch das Homogenwerden des Kern-Inhalts mitsamt des Kernkörperchens gebildet werden.

Betrachtet man die Hohlräume selbst genauer, so ergiebt sich, dass sie aus einer dicken Membran und einem mehr oder weniger flüssigen, homogenen Inhalt bestehen. Was den letzteren betrifft, so habe ich seine chemische Natur, wegen der Schwierigkeit, Reagenzien heranzubringen, nicht ermitteln können; dem äusseren Ansehen nach hat er die grösste Aehnlichkeit mit den aus Zellen austretenden hyalinen Kugeln, welche man als Eiweistropfen zu bezeichnen pflegt, namentlich zeigt seine Oberfläche gewöhnlich einen röhlichen oder bläulichen Lichtreflex. Die Wand verhält sich, wie ich sie in meiner ersten Arbeit beschrieben habe: anfangs einfach contourirt, zeigt sie doch eine sehr harte und scharfe Linie, welche sich sowohl von dem meist körnigen Zelleninhalt, als von der glasartigen homogenen Masse im Innern des Hohlräumes sehr bestimmt absetzt. Allmählich wird sie dicker, es erscheint ein zweiter Contour, so dass man innere und äussere Fläche der Wand deutlich unterscheiden kann, und die dazwischen gelegene Substanz zeigt nun ein durchaus homogenes, leicht spiegelndes, knorpelartiges Aussehen. Diese Verdickung kann schon an sehr kleinen Hohlräumen auftreten (fig. 3. c.); zuweilen sieht man aber noch

ganz grosse Hohlräume mit einfachem Contour (fig. 2. e. 4. a. d.). So lange sie klein und einfach contourirt sind, gleichen diese Räume auffallend Löchern in der Zelle, die aussehen, als wären sie mit einem Hohleisen hineingeschlagen (fig. 2. b.). Daraus sieht man deutlich, dass sie auf beiden Seiten die Zellwand berühren, was mit ihrer mehr oder weniger sphärischen Natur zusammenhangt. Zuweilen sind sie kugelrund (fig. 2. c. 4. b. c.); in anderen Fällen sind sie freilich im Allgemeinen sphärisch, aber doch leicht oval, mit eingebogenen Rändern (fig. 2. a. d. 3. b. 4. d.). Die Dicke der Wand ist an den vollkommen sphärischen meist überall gleich, an den übrigen fast immer ungleich, sobald sie doppelt contourirt erscheint (fig. 2. g. h. k.), doch ist dann gewöhnlich der innere Contour gleichmässig rund, der äussere ausgebogen, zackig oder hügelig. Immer, soviel ich gesehen habe, ist die Wand beweglich und durch Druck verschiebbar. Liegen zwei Hohlräume dicht neben einander, so entsteht an der Berührungsfläche eine gerade Linie (fig. 4. a.); verschiebt man durch Rücken des Deckglases dieselben gegen einander, so kann man sie so untereinander und von einander treiben, dass beide ihre ursprüngliche kugelige Gestalt wieder annehmen und ihre Contouren durch und übereinander gesehen werden (fig. 4. a'). Vergl. fig. 3. c.), — eine Manipulation, welche am besten beweist, dass wirklich eine besondere Membran und nicht bloß Flüssigkeitstropfen vorhanden sind. Nichtsdestoweniger ist die Membran, namentlich wenn sie verdickt und doppelt contourirt ist, nicht schlaff, sondern sehr resistent, denn wenn man sie durch Druck sprengt, so collabirt sie nicht (fig. 2. i.).

Von besonderer Bedeutung ist das Verhalten des Hohlräumes zu der ursprünglichen Zelle. Hier kommen nämlich alle möglichen Verhältnisse von dem ersten Erscheinen eines oder mehrerer kleiner Hohlräume in einer gewöhnlichen, granulirten oder epidermoidalen, mehr glatten Zelle (fig. 2. a. b. c. d. e.) bis zu dem vollkommenen Aufgehen der Zelle in den Hohlraum (fig. 2. g. i. 3. a. d. e. 4. b.) vor, wie ich das schon früher des weitläufigeren beschrieben und abgebildet

habe. Vergleicht man diese verschiedenen Formen mit einander, so kann man nicht umhin, den Hohlräumen eine ähnliche Art von Wachsthum zuzuschreiben, wie den Zellen überhaupt, bei denen H. Meckel den schönen Vergleich macht, daß die neu eintretenden Membranbestandtheile die alten auseinanderschöben, wie wenn man in ein Gewölbe neue Steine einsetzt. Anfangs in der Mitte oder an der Seite einer grossen Zelle liegend, vergrößern sich die Hohlräume bald so, daß sie, wenn sie einzeln vorkommen, die beiden gegenüberstehenden Wandungen der Zelle berühren (fig. 2. c. 4. c. e. Bd. I. Tab. II. fig. 5. d. l.), so daß der Rest der Zelle mit ihrem Inhalt auf die eine oder die andere Seite, wie ein Anhang zu liegen kommt. Nach und nach verschwindet aber auch dieser Rest und man sieht zuweilen nur noch einen Kern als letzte Spur des alten Verhältnisses in der Wand eingeklemmt (fig. 4. b.). Endlich verschwindet auch dieser, man sieht weder von Inhalt, noch von Membran, noch von weiteren Kernen etwas; es ist nur der dickwandige Hohlraum da. Wenn demnach der Hohlraum, während sich seine Wandungen verdicken, wächst, größer wird, die Zelle mit ihrem Inhalt aber in demselben Maße verschwindet, so liegt es wohl nahe, anzunehmen, daß die Zelle mit ihrem Inhalt zur Bildung des Hohlraumes verzehrt wird. Dabei ist noch ein besonderer morphologischer Umstand zu erwähnen. Während nämlich die früheren Zellen fast immer einen stark körnigen Inhalt, also ein mehr oder weniger grobgranulirtes Aussehen hatten, so pflegt mit dem Wachsthum der Hohlräume der Inhalt homogener und blasiger, die Abgrenzung der Zellenmembran von der Inhaltsmasse undeutlicher zu werden (fig. 2. d. f. h. k. 3. b. 4. a.). In dieser Zeit sieht man zuweilen die bekannten, hyalinen Inhaltstropfen (Eiweißtropfen) aus Rissen der Zellenmembran austreten, was, soviel ich mich erinnere, in der granulirten Zeit nicht gesehen wird (fig. 4. a.).

Sowohl dieser Zustand, als der der freien, nackten Hohlräume muß aber mit einer gewissen Vorsicht untersucht und aufgenommen werden, da hier sehr leicht Beobachtungs-Feh-

ler mit unterlaufen. Ich habe mich nämlich überzeugt, dass die Hohlräume sich zuweilen von der umgebenden Zellenmasse isoliren lassen, dass sie aus den Zellen herausgedrückt oder die Zellen zertrümmert werden können, so dass nur der Hohlraum übrig bleibt. Andererseits kann man leicht eine zufällig um einen nackten Hohlraum angehäufte Masse für den Zellenrest ansehen. Bei der gehörigen Vorsicht scheint es mir indes nicht schwer zu sein, beide Fehler zu vermeiden und für jede einzelne Form ihren wahren Zustand zu ermitteln.

Im Allgemeinen kann man demnach den Vorgang bei der Bildung der beschriebenen Hohlräume so auffassen: In einer grossen Zelle mit granulirtem Inhalt wird eine Portion des letzteren, vielleicht von einem untergehenden Kern aus, gleichmässig und wasserhell. Diese Portion zeigt von Anfang an eine scharfe, ziemlich derbe Wand, welche sich sehr bald durch Anlagerung neuer Masse verdickt, doppeltcontouriert und vollkommen knorpelartig wird. Während nun gleichzeitig der Umfang und die Cavität des Hohlräumes zunehmen, wird der Rest der alten Zelle homogener und verschwindet häufig.

Wenn ich die Beschaffenheit der Substanz, aus welcher die Wand des Hohlräumes gebildet wird, eine knorpelartige genannt habe, so soll dies nicht bloß eine oberflächliche Aehnlichkeit ausdrücken, sondern ich meine damit vielmehr, dass hier ein allgemeines Entwicklungsgesetz offenbar wird, welches in dem Knorpelgewebe seinen gewöhnlichsten physiologischen Ausdruck findet. Ich halte die Hohlräume der Krebszellen und die sogenannten Knorpelhöhlen für identisch. Bei einer späteren Gelegenheit werde ich genauer auf diesen Punkt eingehen; hier füge ich nur soviel hinzu, als für die erste Begründung nothwendig ist.

Schon die früheren Beobachter haben sich darüber geeinigt, dass die Knorpelhöhlen häufig eine nachweisbare Wand

besitzen und dass diese doppelt contourirt ist. In der That wäre es auch seltsam, wenn man über einen Gegenstand in Zweifel sein könnte, der in einem solchem Grade evident ist. Die Abbildungen, welche Vötsch (die Heilung der Knochenbrüche Taf. III. fig. 1. und 3. V. fig. 1.—5) geliefert hat, stellen dies Verhältniss besser dar, als ich es sonst wo finde, etwa ausgenommen eine Zeichnung von Henle (Allg. Anatomie Taf. V. fig. 6. A. k.), an welcher sich dieser Beobachter schon von der Ungerechtigkeit seiner Angriffe gegen mich hätte überzeugen können. Sowohl an den Knorpeln mit glatter, als mit faseriger und netzförmiger Intercellularsubstanz lassen sich die überzeugendsten Präparate gewinnen, dass hier Hohlräume mit einem gleichmässigen, hyalinen Inhalt und sehr derben, dicken, resistenten, doppelkontourirten und das Licht stark reflektirenden Wandungen vorkommen. Besonders bei den Netzknorpeln gelingt es leicht, diese Hohlräume von der Umgebung zu isoliren und nackt in der Flüssigkeit umherschwimmen zu sehen; die Dicke ihrer Wand ist zuweilen so bedeutend, dass von der Cavität fast nichts übrig bleibt, und der einzige Unterschied von den Hohlräumen der Krebszellen und der glatten Knorpel ist ihre geringere Resistenz gegen Druck. Ueber die Entwicklung dieser Knorpelhöhlen und ihr Verhältniss zu den primären Bildungszellen habe ich keine ausreichenden Erfahrungen. Die Elemente, aus denen die Chorda dorsalis bei Froschlarven im Schwanze besteht, finde ich ebenso gebildet, wie Todd und Bowman sie in der permanenten Chorda der Lamprete abbilden (Physical Anatomy and Physiology. Fig. 13.): deutlich doppelt contourirte, grosse Körper mit einem durchaus gleichmässigen, wasserhellen Inhalt, in denen sich ein gleichfalls homogener, bläschenartiger Körper mit einem centralen Fleck befindet. Ob man dies als Zellen mit Kern und Kernkörperchen auffassen müsse, weiß ich nicht. Dagegen finde ich in der weichen, centralen Substanz der Intervertebralknorpel Bildungen, welche den verschiedenen im Krebs vorkommenden durchaus entsprechen,

und auf welche ich hier einfach aufmerksam machen will *). Es scheint mir daher, als ob die Schilderung von Rathke (Schleiden und Frorieps N. Notizen Bd. II. p. 205) über die Entwicklung des Knorpels durch neue Untersuchungen vielleicht eine Abänderung erfahren dürfte. Nach Rathke würde sich nämlich um jede Knorpelzelle die Intercellularsubstanz verdichten und eine kleine, meistens rundliche oder ovale oder ellipsoidische, krystallklare Capsel bilden, deren Wandung weit dicker ist, als die Wandung der eingeschlossenen Zelle. Dieses würde gerade das Umgekehrte von dem sein, was ich beim Krebs beobachtete, und es fragt sich nur, ob die Deutung, welche Rathke den von ihm gesehenen Vorgängen gegeben hat, nicht in diesem Sinne verändert werden muss.

Die Wahrscheinlichkeit davon wird um so grösser, je ähnlicher die späteren endogenen Bildungen der Krebszellen den Knorpelementen werden. Betrachten wir nämlich den Inhalt der Hohlräume bei den Krebszellen weiter, so findet sich bald, dass außer der homogenen und hyalinen Masse, welche für gewöhnlich in den knorpelartigen Hüllen eingeschlossen ist, verschiedene Arten von Körpern darin vorkommen.

Unter diesen wollen wir zunächst die wirklichen Kerne und Zellen hervorheben. Die nackten Kerne sind theils rund, theils oval, theils etwas unregelmässig, immer sehr scharf und dunkel contourirt, mit granulirtem, ziemlich undurchsichtigem Inhalt und bei einer gewissen Grösse mit 1 — 2 Kernkörperchen versehen (fig. 2. d. 4. d. 5.). Niemals habe ich an ihnen etwas gesehen, was sie von den gewöhnlichen Zellkernen oder den gewöhnlichen freien Kernen unterscheidet. Immer sah ich sie in einer gewissen Distanz von der Wand,

*) Man möge übrigens die Zeichnungen von Todd und Bowman Fig. 17. mit meinen Abbildungen vergleichen, z. B. die Körper bei d. e. und f. mit meinen Fig. 2. f. 3. c. und 4. f.; die bei a. und c. mit meinen Fig. 2. g. und 3. d.; die bei h. g. und k. mit meiner Fig. 5. s. auf Tab. II. im ersten Bande dieses Archivs.

meist sogar genau in der Mitte des Hohlraumes, bei Bewegungen des Ganzen unverändert an ihrem Ort bleibend, also wahrscheinlich in eine zähe, dicke Inhaltsmasse eingelagert. — Auch die wirklichen Zellen unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung nicht von anderen jüngeren Zellenformen, z. B. den sogenannten Schleimkörperchen; nur scheint ihre Inhaltsmasse im Verhältnis zu der Grösse des Zellenraums häufig gering zu sein, da sie in manchen Fällen ein schlaffes, welches Ansehen darbieten, sich umschlagen und falten. Ihre Membran ist gewöhnlich dünn und zart, der Inhalt feinkörnig und blaß, die Kerne relativ klein, rund und blaß, etwas granulirt, häufig mit einem feinen, punktförmigen Kernkörperchen versehen (fig. 2. h. k. 3. b. 4. a'. g.). Fast immer befindet sich zwischen ihnen und der inneren knorpelartigen Wand des Hohlraumes ein freier Zwischenraum, der sie ringsum isolirt und der durch ihre Suspension in dem zähen Inhalt bedingt zu sein scheint *). Sehr selten sieht man die Wand des Hohlraumes durch die Zellen berührt, wie in fig. 4. g., doch bin ich nicht sicher, ob diese Bildungen nicht erst durch Druck und Zersprengen der ursprünglichen Form entstanden sind, da man in solchen Fällen ungewöhnliche Falten und Umschlagungen der äusseren Fläche wahrnimmt. In einem Falle — es ist der in fig. 4. a'. nach rechts abgebildete, kleinere Hohlraum — fand ich eine Bildung, die den jüngsten Zellenformen der freien Exsudate zu entsprechen schien: einen wandständigen, kleinen, glatten Kern, von dem die Membran nach einer Seite abgehoben war und der dichtere Theil des Inhalts halbmondförmig der von dem Kern abgekehrten Wand anlag. In einem andern, fig. 2. i., sah ich bei der Compression des Objektes, das ich vorher leider nicht genau genug studirt hatte, die Capsel des Hohlraumes platzen; es trat ein großer, ovaler, mit einem Kernkörperchen versehener und mit einem hellen Ring umgebener Kern aus und in der Ca-

*) Man vergleiche auch einige Abbildungen, welche Remak (Diagnostische und pathogenetische Untersuchungen fig. 3. A.) von Krebszellen gegeben hat.

vität des Hohlraumes blieb eine Masse zurück, welche einem an einer Seite geplatzten, zusammengefallenen Sack täuschend glich. Ich bin nicht im Stande, diese Erscheinung hinreichend zu erklären, da der helle Saum des Kerns mir sonst nirgend vorgekommen ist.

Wenn also hier in den Hohlräumen unzweifelhaft nackte Kerne und kernhaltige Zellen vorkommen, so fragt es sich, ob man dieselben als nachträgliche, endogene Bildungen auffassen darf, oder ob man nicht vielmehr, wie es von Rathke bei der Entwicklung der Knorpelzellen geschildert ist, umgekehrt die Capsel um die Kerne oder Zellen entstehen lassen soll. Im letzteren Falle müfste man sich denken, daß unter gewissen Verhältnissen die Kerne und Zellen nachträglich untergingen und die Hohlräume homogen würden. Abgesehen von der Analogie der freien Zellenbildung glaube ich mich aus inneren Gründen dagegen aussprechen zu müssen. Bildungen, wie die fig. 2. d. und 4. d. würden sich freilich sehr leicht so erklären, daß man um den Kern die körnige Inhaltsmasse der Zelle sich aufklären und nach außen mit einer Wand bedecken ließe, allein dann müfste man auch annehmen, daß der Kern sich bei diesem Vorgange noch weiter entwickelte und daß er durch die um ihn auftretende hyaline Masse von seinem Ort gerückt werden könne. In fig. 4. d. liegen die übrigen, ursprünglichen Zellenkerne auf einem Haufen dicht zusammen und haben alle eine gleichförmige, viel geringere Gröfse und gleichartige Beschaffenheit, während der intracapsulare Kern weit von ihnen entfernt, gröfsier, granulirter und mit einem ungleich gröfseren Kernkörperchen versehen erscheint. — Auf der andern Seite würde die Bildung der Capsel und des Hohlraumes um ganze Zellen vollkommen unerklärlich bleiben, da einfache, endogene Zellen, welche unmittelbar in der Mutterzelle, der ursprünglichen Zelle liegen, und deren constituirende Elemente direkt berühren, mir wenigstens nicht vorgekommen sind. Was man zuweilen in dieser Weise angeführt hat, ist, wie ich glauben muß, entweder falsch beobachtet, oder falsch gedeutet,

indem man die Capsel des Hohlraumes für die Zellenmembran genommen hat, von der sie doch so auffallend verschieden ist *). Der entscheidende Grund für die endogene und consecutive Bildung der Kerne und Zellen in dem Hohlraume scheint mir aber der zu sein, dass in den kleinsten Hohlräumen nie etwas anderes, als ein homogener Inhalt beobachtet wird, und dass dieselben zuweilen entschieden kleiner, sehr häufig um nichts grösser sind, als die in den Nachbarzellen, den Bestandtheilen derselben Geschwulst vorkommenden, ursprünglichen Kerne. Entständen die Capseln um die ursprünglichen Kerne, so müssten sie immer grösser sein, als diese, da ein Kleinerwerden derselben bis jetzt wenigstens nicht constatirt ist.

Eine andere Frage, welche gleichfalls durch die älteren Angaben über die Struktur der Knorpel angeregt wird, ist die, ob nicht die innere Wand des Hohlraumes in jedem Falle mit einer Membran ausgekleidet, nackte endogene Kerne also nicht zu finden sind. So deutet Gerlach (Gewebelehre p. 116. fig. 44) die doppelt contourirte Wand einer Knorpelhöhle in der Weise, dass er den äusseren Contour als die Grenze des Hohlraumes, den inneren als die auskleidende Zellenmembran, die beiden endogenen nackten Kerne als Zellenkerne hinstellt. Eine solche Auffassung könnte allenfalls durch die beschriebene fig. 2. i. unterstützt werden. Allein im Allgemeinen muss ich mich entschieden dagegen erklären. Man findet vollkommene, endogene Zellen ebensowohl in Hohlräumen mit einfacher (fig. 3. b.), als mit doppelt contourirter (fig. 2. h. k.) Wand und es besteht keine Möglichkeit, wenigstens soweit meine Erfahrungen reichen, an den dickwandigen Capseln eine Trennung in Schichten vorzunehmen. Die Sub-

*) Wenn ich z. B. die Abbildung von Joh. Müller (Ueber den feineren Bau der Geschwülste Tab. III. fig. 4.) von einem Enchondrom der Parotis betrachte, so kann ich nur eine einzige Zelle für eine mit endogenen Zellen in dem Hohlraume versehene erklären; das Uebrige sind nicht „Keimzellen“, sondern nur „Keimräume.“

stanz der Capsel ist durchaus homogen und der zweite, innere Contour entspricht nicht einer auskleidenden Membran, sondern der innern Oberfläche der Wand.

Wenn demnach wirklich nackte Kerne und kernhaltige Zellen in den Hohlräumen der Krebszellen vorkommen und ihre Entstehung als eine der Bildung der Hohlräume folgende betrachtet werden muss, so haben wir hier eine endogene Bildung, welche der freien Bildung ziemlich vollständig entspricht, vor uns. Ob die Hohlräume aus den ursprünglichen Zellkernen entstehen, müssen wir zweifelhaft lassen und wir können uns daher nicht darüber aussprechen, welcher der gewöhnlichen organischen Formen sie gleichgestellt werden müssen. Jedenfalls scheint es nicht gerechtfertigt, die Hohlräume als Zellen zu betrachten, und wir können uns wenigstens für jetzt der Bezeichnung von Henle (Allg. Anatomie p. 795), der die Capseln der Knorpelhöhlen immer Zellenwände nennt, ebensowenig anschliesen, als wir die Knorpelhöhlen irgend einer Art von Zellen aequivalent setzen würden. Mit Sicherheit wissen wir eben nur, dass in diesen Hohlräumen endogene Kern- und Zellenbildungen vor sich gehen, und wir werden dieselben daher von jetzt an Bruträume nennen, ohne damit irgend ein genetisches Präjudiz zu verbinden.

Aufer den beschriebenen Kernen und Zellen kommen nun in diesen Bruträumen noch andere Körper vor, nämlich eigenthümliche kernartige Gebilde und Fettmoleküle.

Die ersten treten unter sehr mannichfältigen Formen auf. Entweder sind sie glatt oder doch wenigstens durchaus homogen (fig. 2. c. d. e. 4. c. Bd. I. Tab. II. fig. 5. i. k. l.), oder sie sind ziemlich stark körnig und mehr oder weniger undurchsichtig (fig. 2. f. 3. c. 4. a. e. Bd. I. Tb. II. fig. 5. c.). Bald sind sie ganz klein, bald erreichen sie die Grösse der endogenen Zellen; dann sind sie wieder bald regelmässig rund, bald mehr eckig und unregelmässig. Meist sind sie einzeln, zuweilen kommen aber auch zwei nebeneinander in demselben Hohlräume vor (fig. 4. e.). Diese Körper sind es

hauptsächlich, welche von Lebert, Bennett und mir für vergrößerte Kernkörperchen gehalten wurden, was sie jedenfalls nicht sind. In den Knorpeln finden sie sich sehr häufig und sind da immer für Kerne, Cytoblasten erklärt worden. Henle (Allg. Anat. p. 793) unterscheidet die Kerne der Knorpelzellen in ähnlicher Weise und beschreibt sie als rund, oval, eckig oder ganz unregelmäsig, fein- oder grobkörnig oder glatt. Ich kann dieser Auffassung nicht ganz beitreten. Man erkennt an den Knorpelhöhlen so gut, wie an den Bruträumen der Krebszellen, unzweifelhafte Kerne, ganz von der Beschaffenheit der gewöhnlichen Zellenkerne, nur gewöhnlich sehr blaß und häufig durch Fettkörnchen verdeckt. Wie ich schon früher (Bd. I. p. 147) angegeben habe, ist es zuweilen erst nach Zusatz von Essigsäure möglich, den Kern zu erkennen. Diese wirklichen Kerne sind stets feinkörnig, rundlich und regelmäsig, und unterscheiden sich leicht von den ungleich dunkleren, das Licht stark brechenden, glatten oder körnigen Körpern, welche sonst noch vorkommen. Vötsch (Heilung der Knochenbrüche p. 24, 28) betrachtet diese Körper als Kerne, die in der Rückbildung und Verschrumpfung begriffen sind. Allein weder an den Knorpel-, noch an den Krebs-Bruträumen scheint mir diese Ansicht haltbar und zwar aus zwei Gründen. Niemals erinnere ich mich, diese Körper als wirkliche Zellenkerne auftreten gesehen zu haben; sie waren stets nackt. Sodann erreichen sie, ohne an Dictheit zu verlieren, eine so bedeutende Grösse, dass sie die wirklichen Kerne weit übertreffen. Statt zu verschrumpfen, vergrössern sie sich also hier. Indes bin ich eben so wenig im Stande, sie genau deuten zu können. Mehrmals hat es mir bei Knorpelhöhlen geschienen, als löste sich bei Zusatz von Essigsäure eine Zellenmembran um sie ab und als bliebe innerhalb derselben ein kernartiger Körper liegen, so dass man sie für geschrumpfte Zellen oder für in der Ausbildung begriffene Zellen halten könnte. Diese Frage wäre leichter zu entscheiden, wenn die Chronologie der einzelnen Bildungen genau festgestellt wäre. Es fragt sich, ob jedesmal, wo

ein solcher Körper auftritt, ein Kern oder eine Zelle vorher da war, oder ob der Körper sich unmittelbar aus dem hyalinen Protoplasma des Brutraumes gestaltet. In vielen Fällen ist mir das letztere wahrscheinlich gewesen, doch reichen meine Beobachtungen nicht zur Entscheidung dieser Frage aus, und es bleibt daher noch festzustellen, ob diese Körper in der Rückbildung begriffene Kerne oder Zellen sind oder ob sie transitorische Bedeutung haben und der Kern- oder Zellenbildung voraufgehen.

Die Fettmoleküle zeigen sich bei ihrem ersten Auftreten gewöhnlich an einzelnen Stellen der Bruträume zusammengehäuft (fig. 2. g. 3. a.), als wären sie bei der Rückbildung irgend eines Gebildes gerade hier frei geworden. Später sind sie durch die ganze Cavität des Brutraumes zerstreut (fig. 3. d. Bd. I. Tab. II. fig. 5. f. g. r.), ja sie füllen denselben so vollständig aus, dass es scheint, als sei eine Fettaggregatkugel (Entzündungskugel) von einer Knorpelkapsel eingeschlossen (fig. 3. e.). Bei dem Knorpel kommen diese Anhäufungen von Fett sehr oft vor und man sieht die durch die ganze Höhlung zerstreuten Moleküle namentlich sehr schön in den aufgefasernten Knorpeln bei dem *Malum coxae senile*. Allein auch die endogenen Fettaggregatkugeln kommen hier vor, wie eine sehr schöne, aber nicht richtig gedeutete Abbildung von Joh. Müller (Ueber den f. Bau d. Geschwülste Tab. III. fig. 5.) zeigt. Bennett (Fig. 56. 113. 114) hat die verschiedenen Formen bei Krebs und Cancroid sehr gut dargestellt. Wo dieses Fett herkommt, ist schwer zu sagen. Der Anfang zu seinem Freiwerden entspricht offenbar in manchen Fällen den Kernen oder den kernartigen Körpern (Bd. I. Tab. II. fig. 5. p.); in anderen dagegen sieht man die Moleküle geradeso um diese letzteren auftreten, wie sie in der Knorpelhöhle um den Kern erscheinen (fig. 2. f.). Jedenfalls ist der Gang der, dass zuerst einzelne Moleküle frei werden, dann mehrere, und so fort, bis der ganze Raum dicht gehäuft voll ist; nicht so, dass erst der Raum zuerst dicht voll ist und dann die Moleküle allmählich resorbirt werden. Immer ist das

endliche Resultat des Freiwerdens der Fettmoleküle die Vernichtung der Bedeutung des Brutraumes für die endogene Zellenbildung und insofern kann es auch hier als eine Form der Rückbildung aufgefasst werden. —

Wir kommen endlich zu einem Phänomen, welches das höchste Interesse verdient, zu dem der spontanen Theilung der Bruträume. Meist sieht man beim Krebs in jedem Brutraume nur eine einzige Zelle oder einen einzigen Kern auftreten, so dass die eigentliche Massenzunahme hauptsächlich durch die Entwicklung zahlreicher Bruträume in einer Mutterzelle, nicht durch die Bildung zahlreicher endogener Körper in einem Brutraume erfolgt. Zuweilen sieht man aber in demselben Brutraume zwei endogene Körper auftreten, seien es nun wirkliche Zellen (fig. 2. k.) oder die erwähnten kernartigen Gebilde (fig. 4. e.). In seltenen Fällen glaube ich drei neue Körper wahrgenommen zu haben (fig. 4. g. 5.), doch ist es möglich, dass hier ein vierter nicht zur Beobachtung gekommen ist. Lassen wir diese Frage bei Seite, so sehen wir also zwei endogene Körper in einem Brutraume erscheinen, dessen innere Wand keinerlei Art von Veränderung zeigt (fig. 4. e.). Später aber macht sich ein sehr markirtes Verhältniss kund. Während die zarten, feingranulirten, jungen Zellen dicht neben einander, sich gegenseitig mit ihren Enden deckend oder doch berührend, die Kerne an der von der Berührungsstelle abgewendeten Wand, liegen, entwickelt sich von der knorpelartigen Wand des Brutraumes jederseits ein aus derselben Substanz gebildeter Vorsprung, der mit einer scharfen Spitze gegen die Berührungsstelle beider Zellen ausläuft (fig. 2. k.). Noch später findet man Bildungen, wo die Cavität des Brutraumes durch eine Brücke knorpelartiger Substanz mitten durch getheilt ist, so dass ein Körper entstanden ist, welcher, obwohl durch die gemeinschaftliche Capsel als Einheit sich darstellend, doch durch die von ersterer ausgehende Brücke eine innere Theilung erfahren hat (fig. 3. a.). Bennett, welcher diese Form sehr gut abbildet (fig. 114), beschreibt sie als eine grosse Zelle mit

zwei vergrößerten Kernen, ohne sich darauf einzulassen, was für eine Substanz die beiden Kerne von einander trennt. Könnte es bei den Krebszellen noch möglich sein, einen Zweifel über die Natur der Brücke zu hegen, so würde die Be trachtung der Knorpel dies leicht entscheiden können. An jedem wachsenden Knorpel sieht man sehr deutlich, wie sich zwischen kernartigen Gebilden oder endogenen Zellen hindurch Brücken von der Capsel des Brutraumes erstrecken; im Laufe der endogenen Entwicklung entstehen so die großen Gruppen von Knorpelhöhlen, welche unmittelbar an der Ossifikationsgrenze, senkrecht auf dieselbe gestellt sind, welche das Wachsthum des Knorpels bedingen und von welchen jede aus einem einzigen ursprünglichen Brutraum hervorgegangen ist.

Es ist endlich noch eine Erscheinung zu erwähnen, welche mit der endogenen Bildung beim Krebs zusammenfällt, nämlich die Entstehung **concentrischer Schichten um Bruträume**. Insbesondere in epidermoidalen Krebsen und Cancroiden sieht man nicht selten eine Art von alveolärem Bau, indem in einem Hohlraume entweder ein einziger Brutraum mit endogenen Körpern (fig. 5.) oder ein ganzes Nest kleinerer Bildungen (fig. 6.) sich befindet, welche von concentrischen Schichten in verschiedener Mächtigkeit umlagert sind. Diese Schichten bestehen, wenn es gelingt, sie zu trennen, gewöhnlich aus dicht aneinander gelagerten, sehr platten, auf dem Rande stehend streifig oder faserig erscheinenden Epidermoidalzellen, die bald kernlos, bald kernhaltig sind (fig. 5. 6. c.). In diesen Fällen ist es wahrscheinlich, dass die concentrische Schichtung der Epidermoidalzellen dadurch zu Stande kommt, dass in einem grossen Haufen von gleichartigen Epidermoidalzellen einzelne der Sitz endogener Bildung werden, sich ausdehnen und vergrößern, die übrigen Zellen auseinander drängen und deren bis dahin parallele gradlinige Lagerung in eine parallele kreisförmige verwandeln. Man sieht wenigstens sehr oft die ersten endogenen Bildungen gerade in der

Mitte gröfserer Haufen von Epidermoidalzellen der Krebsknoten beginnen, an denen die Lagerung noch im Grofsen geradlinig ist und nur ein Auseinanderdrängen der Schichten stattgefunden hat (fig. 1.). An anderen Orten, namentlich da, wo die einzelnen Epidermoidalzellen kürzer und breiter sind, kann man deutlich sehen, wie die peripherischen Lagen sich den äusseren Contouren der gröfser werdenden Bruträume anpassen und in kreisförmige Schichten übergehen (fig. 5.). Frühere Beobachter z. B. J. Vogel haben ähnliche Erscheinungen schon beobachtet und diese concentrischen Massen „Faserkapseln“ genannt, ein Ausdruck, dem ich mich früher auch angeschlossen habe, der aber unpassend ist, weil nur die freien Ränder der senkrecht stehenden Epidermoidalzellen faserig erscheinen. Auch ist die Deutung, welche Vogel aufgestellt hat, dass die Wand der Mutterzellen hier faserig werde, nicht annehmbar. Dagegen scheint es mir möglich zu sein, obwohl ich keine entscheidenden Beobachtungen dafür anführen kann, dass nicht alle concentrischen Streifen auf Umlagerung durch platten Zellen zu beziehen sind. Bruch (Diagnose Taf. 3. fig. 8.) bildet Körper ab, welche er als mehrfache Einschachtelung von Tochterzellen bezeichnet, und welche vielleicht durch secundäre Bildung von Bruträumen in Tochterzellen zu erklären sein möchten. Ich muss diesen Punkt für jetzt unerledigt lassen, will aber noch darauf aufmerksam machen, dass ganz ähnliche Körper auch in den Knorpeln vorkommen. Henle (Allg. Anat. p. 800) sah dergleichen einmal in den Intervertebralknorpeln. Ich kann diese Beobachtung nur bestätigen und hinzufügen, dass man in der centralen, brüchigen Schicht der Intervertebralknorpel zuweilen innerhalb mehrerer concentrischer Streifen ein ganzes Nest dickwandiger Bruträume findet. Aehnlich ist es bei der Thymus.

Die concentrischen Körper, welche fig. 6 abgebildet sind, stammen zum Theil (a. und b.) aus einem Epidermoidalcancroid der Lippe, das ich in Oberschlesien exstirpirte, zum Theil (c.) aus einem erweichten Cancroid der Leber, das ich in der

Leiche eines Mannes fand, der gleichfalls an Lippencancroid gelitten hatte. Das letztere stellt eine Art von Rückbildung dar, welche immer mit der Erweichung der ganzen Knoten zu einer ziemlich dünnen, etwas flockigen Flüssigkeit verbunden ist, und ebensowohl an der Lippe und an Lymphdrüsen zu beobachten ist, welche letztere dadurch in eine eigenthümliche Art von Cysten umgewandelt werden. Innerhalb der concentrischen Schichten zerfallen die endogenen Körper zu einem Brei, der in einer körnigen, wahrscheinlich stickstoffhaltigen, ziemlich zähen Grundsubstanz eine mehr oder weniger grosse Menge von Fettmolekülen enthält. —

Ich beschränke mich für jetzt auf diese Mittheilungen über die Vorgänge der endogenen Neubildung und hebe nur noch hervor, dass ganz ähnliche Vorgänge, wie sie sich an den epidermoidalen Zellen des Krebses und des Cancroids finden, auch an den eigentlichen Epidermiszellen und an Epithelialzellen zu beobachten sind. Namentlich sah ich die Bildung der Bruträume sehr gut an den Epithelien des inneren Blattes vom Herzbeutel unter einem hämorragisch-faserstoffigen Exsudat.

Auf diese Weise ist, wie es mir scheint, der erste Schritt geschehen, um morphologischer Seits die scheinbar so grosse Differenz zwischen Hornsubstanz und leimgebender Substanz zu vermindern. Für die Pathologie gewinnen wir dadurch eine Anschauung, welche den Zusammenhang der epidermoidalen Krebs und Cancroide mit dem Enchondrom begreiflich macht, und welche den Uebergang weicher, sarcomatöser Geschwülste in knorpelige, ossificirende begreifen lässt. In dieser Beziehung will ich nur zwei Erfahrungen kurz berühren: Bei Hrn. Gobée in Leyden sah ich vor zwei Jahren eine eigenthümliche Geschwulst vom Hoden, welche er auch seitdem in seiner Zeitschrift beschrieben und abgebildet hat. Der grösste Theil derselben bestand aus einem unzweifelhaften Krebs mit einem dichten, schwieligen, alveolären Bindegewebe. An einzelnen Stellen aber war unzweifelhaftes En-

chondrom, an andern einzelne Heerde voll von Cholesteatom-Masse eingelagert. (Kliniek, 4. Jaarg. 1. en 2. Stuk. p. 133. Plaat I.). — Vor einigen Wochen exstirpirte Hr. Jüngken eine Geschwulst, welche am Oberkiefer einer Frau langsam herangewachsen war. Dieselbe bestand in ihrem oberen Theile aus einem dichten, röthlich fleischfarbenen Gewebe, das in einem grob fibrös-fasciculären Gewebe zerstreute Zellen einschloß. Etwas tiefer sah man Zellen mit Bruträumen, die immer mehr knorpelartige Wandungen erlangten; die ganze Masse glich zuletzt knorpelartigem Gewebe und ossificirte in der Tiefe ganz in der gewöhnlichen Weise.

In der vergleichenden Anatomie scheint mir nach den Angaben der besten Untersucher das Vorkommen ähnlicher Bruträume eine sehr große Ausdehnung zu haben. Die Sekretbläschen, welche H. Meckel (Müllers Archiv 1846. p. 1) aus der Leber und Niere verschiedener niederer Thiere beschrieben und abgebildet hat, gleichen unseren Bruträumen außerordentlich, und wenn Fr. Will (Ueber die Sekretion des thierischen Samens p. 5) zu dem Resultate gelangt ist, daß alle eigentlichen Sekretionen durch Zellenbildung und zwar durch endogene Zellenbildung vermittelt werden, so ist dies hoffentlich in dieser Ausdehnung nur von den wirbellosen Thieren zu verstehen, allein es scheint wenigstens die große Verbreitung eines Phänomens zu bekunden, welches vielleicht eine größere physiologische Bedeutung hat und auch die Sekretionsvorgänge uns allmählich unter einem höheren und allgemeineren Gesichtspunkte erkennen lassen wird.

Mit den Vorgängen bei den Pflanzen vermag ich meine Beobachtungen bis jetzt nicht hinreichend in Einklang zu setzen, da die mir zu Gebote stehenden botanischen Abhandlungen mir die größten Ähnlichkeiten, aber doch keine Identität der Deutung zeigen. Nägeli's Abbildungen der Pollen-Zellen (Zur Entwicklungsgeschichte des Pollens Tab. II. fig. 13—30. 35. Tab. III. 50—59) gleichen den thierischen Bruträumen zuweilen bis ins kleinste Detail. Ebenso ist es

mit manchen in der Zeitschrift für wissenschaftliche Botanik der Fall. Die Deutungen weichen aber vielfach ab und ich muss es daher weiteren Untersuchungen anheimgeben, diese Widersprüche, welche wahrscheinlich nur aus der Interpretation hervorgehen, zu lösen. —

Erklärung der Tafel II.

Fig. 1. Breiiger, epidermoidaler Krebs der epigastrischen Drüsen: parallele Schichten faserig erscheinender, auf der Kante stehender, in dicken Schichten vereinigter, platter Zellen, zwischen denen grosse Bruträume mit dicker, knorpelartig erscheinender Wand und collabirten endogenen Bildungen eingeschlossen sind. Man zählt 4 Bruträume, von denen der kleinste einen fettigen, molekulären Inhalt hat.

Fig. 2. Zellen aus demselben Krebs:

- a. Unregelmäfsige Zelle mit granulirtem Inhalt und 3 noch dünnwandigen, glatten Bruträumen.
- b. Eine ähnliche Zelle mit einem, wie ein Loch aussehenden Brutraum.
- c. Aehnlich: in dem Brutraum ein leicht eckiger, homogen erscheinender Körper.
- d. Eine längliche Zelle mit homogenem Inhalt: ein grosser ovaler Brutraum mit einem endogenen, 2 Kernkörperchen enthaltenden Kern; ein zweiter runder Brutraum mit einem eckigen, homogenen, kernartigen Körper.
- e. Granulierte Zelle, grosser Brutraum mit einfach contourirter Wand und einem sehr grossen, homogenen, kernartigen Körper.
- f. Zelle mit homogenem Inhalt, ein grosser runder Brutraum mit einfacher Wand, grossem, rundem, leicht körnigem kernartigem Körper und zahlreichen, um denselben gelagerten Fettmolekülen; ein kleinerer, länglicher, querliegender Hohlraum mit doppeltem Contour.
- g. Grosser nackter Hohlraum mit doppelt contourirter knorpelartiger Wand; in dem homogenen, hyalinen Inhalt an zwei Stellen Anhäufungen von Fettmolekülen, an einer Stelle ein kernartiger, etwas länglicher Körper.

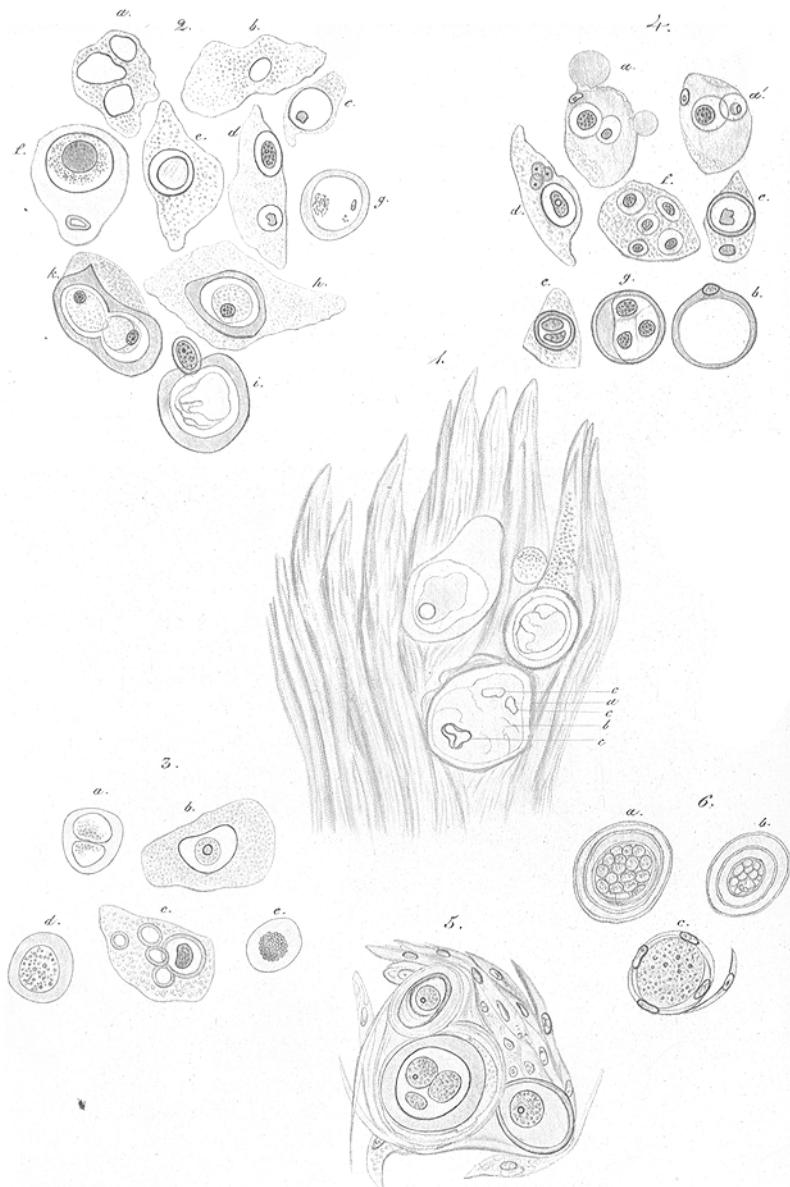
- h. Große Zelle, großer Brutraum mit doppelt contourirter Wand, endogenen Zellen mit körnigem Inhalt, körnigem Kern und Kernkörperchen.
- i. Großer nackter Brutraum, doppelt contourirte Wand von knorpelartiger Beschaffenheit, innen ein collabirter Membran-Sack, ein ausgetretener granulirter Kern mit Kernkörperchen und hellem, breitem Contour.
- k. Große Zelle; großer Brutraum, in der Mitte eingeschnürt, doppelte Contour der Wand; zwei endogene Zellen mit körnigem Inhalt, Kern und Kernkörperchen, die Membranen an einer Stelle über einander liegend, die der rechten Zelle umgeschlagen; die Wand des Brutraumes an der Berührungsstelle der Zellen innen in zwei Spitzen ausgezogen.

Fig. 3. Zellen aus einem analogen Krebs des Oesophagus von demselben Fall:

- a. Nackter Brutraum mit doppeltem Contour der Wand, die Höhlung durch eine Brücke getheilt, neben derselben in jeder Abtheilung ein kleiner Haufen von Molekülen, die nach aussen hin lockerer liegen.
- b. Große Zelle mit homogenem, nicht knorpelartigem Inhalt, Brutraum mit einfacher Wand, endogene Zelle mit Kern.
- c. Große Zelle mit granulirtem Inhalt und 5 Bruträumen von doppelt contourirter Wand, die an einzelnen Stellen über einander liegen; in dem größten Brutraum ein endogener, nie-renförmiger, granulirter kernartiger Körper.
- d. Nackter Brutraum, doppelter Contour der knorpelartigen Wand, zahlreiche Fettmoleküle im Innern.
- e. Ganz ähnlich. Brutraum mit endogener Fettaggregatkugel.

Fig. 4. Breiiger Krebs des Uterus:

- a. Große Zelle mit fast homogenem Inhalt, oben und unten seitlich umgeschlagener Membran in der nativen Flüssigkeit. Oben und unten an der Seite sind hyaline Kugeln von Inhaltsmasse ausgetreten; innen 2, an der Berührungsstelle durch eine gerade Linie begrenzte Bruträume mit einfacher Wand; der größere mit einem größeren, runden, granulirten kernartigen Körper, der kleinere mit einem kleinen, runden, körnigen Körper. Am oberen linken Umfange ein länglicher Körper (Kern?).
- a'. Dieselbe Zelle nach Zusatz von Wasser und Compression. Die hyalinen Kugeln sind verschwunden, die Bruträume über einander verschoben, der kleinere enthält eine junge Zelle mit kleinem glänzendem Kern und von demselben abgedrängtem, körnigem Inhalt



- b. Grosser nackter Brutraum mit doppeltem Contour; in der Wand ein granulirter Kern.
 - c. Granulirte Zelle, ein grosser, runder, doppelt contourirter Brutraum miteckigem endogenem Körper; ein kleinerer, etwas dunkeler, nicht genau bestimmbarer.
 - d. Große längliche Zelle mit granulirtem Inhalt und 3 über einander liegenden, mit Kernkörperchen versehenen Kernen, deren Contouren durchscheinen; außerdem ein grosser, dickwandiger ovaler Brutraum mit einem länglichen, großen, granulirten Kern und einem glatten Kernkörperchen darin.
 - e. Granulirte Zelle, grosser, kugeliger, doppelt contourirter Brutraum mit zwei endogenen, körnigen, länglich-ovalen kernartigen Körpern.
 - f. Große granulirte Zelle mit 5 Bruträumen, von denen jeder einen körnigen Kern enthält.
 - g. Nackter, doppelt contourirter, am Rande links umgeschlagener Brutraum mit 3 endogenen Zellen.
- Fig. 5. Epidermoidal-Cancroid von der Lippe: 3 grosse Bruträume mit endogenen Bildungen und concentrischer Wand, von kernhaltigen, platten, auf dem Rande stehend streifig erscheinenden Epidermoidalzellen umlagert.
- Fig. 6. Epidermoidal-Canceroid von der Lippe.
- a. und b. Drei concentrische Schichten umlagern einen Haufen kleiner, kernartiger Bildungen.
 - c. Eine breiige, mit Fettmolekülen untermischte Masse, von flachen, mit Kernen versehenen Zellen kapselartig umlagert.