

XXIV.

Die Entwicklung der Carcinome.

Von Prof. Dr. Waldeyer in Breslau.

(Hierzu Taf. XI — XII.)

Seit einigen Jahren, veranlasst insbesondere durch das Werk von Thiersch: „Der Epithelialkrebs, namentlich der Haut“ etc. Leipzig, 1865, habe ich sämmtliche mir vorgekommenen carcinomatösen Neubildungen in Beziehung auf ihre Entwicklungsgeschichte untersucht. Dabei hat sich auch Mehreres über den feinern Bau der genannten Geschwülste ergeben, was ich in Folgendem mit der Darstellung der Genese zusammen anfüre.

Thiersch hat für den sogenannten Epithelialkrebs die einschlägige Literatur ausführlich besprochen; Naunyn¹⁾ gibt in kurzer Uebersicht die bemerkenswerthesten für die Entwicklung der Carcinome vorgebrachten Ansichten; ich beschränke mich daher bei der Literatur auf die jüngsten Mittheilungen, so wie auf einzelne bisher weniger berücksichtigte Angaben.

Wie die Sachen augenblicklich stehen, handelt es sich beim Carcinom wesentlich um die Entscheidung der Frage, ob die Neubildung aus dem Bindegewebe allein, das seit Virchow's Untersuchungen als der allgemeine Keimstock der pathologischen Neubildungen betrachtet wird, oder aus den epithelialen Bestandtheilen der betreffenden Organe, oder aus einer Combination von epithelialer und bindegewebiger Wucherung hervorgehe. Seit man durch Remak's, von His²⁾ in dieser Beziehung vervollständigten Untersuchungen gelernt hatte, genetisch zwischen bindegewebigen und epithelialen Gebilden streng zu scheiden, konnte überhaupt erst die erwähnte Frage aufgeworfen werden. Für pathologische Entwicklung unzweifelhaft epithelialer

¹⁾ Ueber die Entwicklung der Leberkrebs, Reichert's und Du Bois-Reymond's Archiv, 1867.

²⁾ Hämte und Höhlen des Körpers, akadem. Programm, Basel, 1865.

Gebilde hat man grade in neuerer Zeit vielfach eine bindegewebige Matrix angenommen. Am consequentesten ist darin Förster gewesen, dessen Lehrbuch fast sämmtliche Neubildungen aus dem Bindegewebe hervorheben lässt. Wilson Fox³⁾ nimmt an, dass die Epithelialzellen der Ovarialkystome sich aus dem Bindegewebe der unterliegenden Stromaschicht entwickeln. Fast durchgreifend hat ferner Rindfleisch in seinem Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre, s. z. B. Lief. I. §. 76, pag. 74, die Entstehung der Epithelien aus dem Bindegewebe festgehalten. Beim Carcinom, als dessen Lieblingssitz von Alters her drüsige Organe bekannt waren, haben sich die verschiedensten Meinungen geltend gemacht. Abgesehen von dem bei Thiersch l. c. angeführten, dessen Ansicht von dem ausschliesslich epithelialen Ursprung der sogenannten Epithelialkrebsen wohl als allgemein bekannt vorausgesetzt werden darf, und die ich daher hier nicht besonders reproducire, hat vor Allen Cornil⁴⁾, fassend auf früheren Untersuchungen Robins, die Ansicht vertheidigt, dass das Carcinom als besondere Geschwulstform aufzugeben sei; statt dessen müsse der Begriff einer „epithelialen Neubildung“ eingeführt werden. Alles, was man bisher als Carcinom beschrieben habe, sei wesentlich auf eine Wucherung der epithelialen, namentlich der drüsigen Bestandtheile der Organe zurückzuführen. Wir erhalten in den von Cornil allein und im Verein mit Ranzier publicirten Abhandlungen eine reichhaltige Uebersicht carcinomatöser Tumoren der Nerven, des Uterus, der Brustdrüse, des Magens, der Haut und der Knochen (1 Fall). Bereits früher⁵⁾ (seit 1853) hatte Robin unter dem Namen „tumeurs hétéradéniques“ in mehreren Mittheilungen Neubildungen von drüsigem Bau beschrieben, deren er 3 Varietäten unterscheidet, die theils unserm Adenom, theils

³⁾ On the origin and mode of development of the cystic tumours of the ovary.
Med. Chir. Transact. Vol. XLVII. June 28th. 1864.

⁴⁾ Journal de l'anatomie et de la physiologie ect. par M. Charles Robin.
I année 1864. Paris. p. 183 ff., p. 386 ibid. p. 472 et p. 627 ibid. II année
1865. p. 266 et p. 476. III année 1866. p. 271 ff.: Contributions à l'étude
du développement histologique des tumeurs épithéliales (Cancroïde) par les
Drs. L. Ranzier et V. Cornil.

⁵⁾ Vgl. z. B. Comptes rendus de l'Acad. des sc. T. 40, 1855, p. 1365; T. 41,
1855, p. 332.

dem Carcinom entsprechen. Cornil weist nun nach, dass bei allen Tumoren, welche äusserlich die Charactere einer Krebsgeschwulst an sich tragen, und die in ihrem Verlauf, namentlich durch ihre Recidive, sich als solche Gewächse documentirten, eine epitheliale, acinöse Anordnung der zelligen Elemente vorliegt. In Bezug auf die erste Entwickelung kommt er bei den Nerven- und Uterusgeschwülsten noch zu keinem bestimmten Resultat; er verlegt dieselbe (pag. 627, 1864, l. c.) bei den Carcinomen des Uterushalses „dans la couche profonde de la muqueuse de la portion vaginale du col, ou dans le tissu cellulaire sous-muqueux, ce qu'est le plus probable“. Jedoch verwahrt er sich zu wiederholten Malen ausdrücklich gegen eine Entstehung der epithelialen Massen aus Bindegewebe; man könne immer scharf zwischen den Bindegewebskörperchen und den epithelialen Zellen unterscheiden. In der 4. Abhandlung „über die epithelialen Tumoren der Brustdrüse“ (Scirrhus und Markschwamm) geht Cornil einen Schritt weiter, indem er nun mit Sicherheit dieselben zum Theil von den vorhandenen epithelialen Elementen, den Milchgängen und den Drüsenaechinis, ableitet. In ähnlicher Weise findet er auch bei den Magencarcinomen eine constante Wucherung der Magendrüsen mit Vergrösserung und Vermehrung ihrer epithelialen Zellen. Bei den Carcinomen der Haut folgt er Thiersch und leitet sie von einer Wucherung der Schweißdrüsen oder der Talgdrüsen oder des Rete Malpighii ab. Jedoch besteht bei alle dem ein durchgreifender Unterschied zwischen den Anschauungen von Thiersch und denen von Robin und Cornil. Beide halten nämlich bei der Bildung der Carcinome einen Vorgang fest, der wesentlich von den bei uns jetzt herrschenden Doctrinen abweicht. Robin in seiner ausgedehnten Abhandlung „Sur les divers modes de la naissance de la substance organisée en général et des éléments anatomiques en particulier.“ Journal de l'anatomie etc. 1864. pag. 26ff.; 1865. pag. 113ff., vertritt noch die sogenannte freie Zellenbildung oder vielmehr freie Kernbildung, gegenüber dem von Virchow am consequentesten durchgeföhrten und in Deutschland fast allgemein adoptirten Satze: „omnis cellula a cellula.“ Souit kommen Robin und Cornil auch für die epithelialen Neubildungen zu der Ansicht, dass deren zellige Elemente in vielen Fällen sich nicht von den umgebenden Geweben aus, sondern auf dem Wege der gene-

ratio spontanea (autogenèse, Robin) bilden. Für die epithelialen Tumoren, besonders für deren Recidive, finden sich die Belege unter anderm bei Robin, l. c. 1864. pag. 350 ff., bei Cornil l. c. 1865. pag. 271. Wenn wir daher Cornil und Robin zu denen rechnen, welche den epithelialen Ursprung der carcinomatösen Neubildungen vertreten, so geschieht dieses mit der Reserve, dass es sich bei ihnen in vielen Fällen nicht um eine directe Fortentwicklung des Carcinoms aus vorher bestehenden epithelialen Elementen (Rete Malpighii, drüsigen Acinis) handelt, sondern um eine Neubildung von epithelialem Typus auf dem Wege der generatio aequivoca.

Die Aehnlichkeit der zelligen Gebilde krebsiger Geschwülste mit Epithelien ist fast allen Forschern aufgefallen, hat sie doch einer Klasse von Krebsen, den *Epithelialcarcinomen*, den Namen eingetragen. Freilich schwankte man bis heute noch immer, diese Tumoren zu den ächten Krebsen zu rechnen, denen man nur solche Neubildungen einreihen wollte, die durch häufige und hartnäckige Metastasen, etc. ihre besondere Malignität darthaten. Billroths Eintheilung der Geschwülste in seiner „allgemeinen chirurgischen Pathologie und Therapie,“ 1. Aufl., gibt von diesem Bestreben das beste Zeugniss aus der neueren Zeit. Bereits Virchow, z. B. Arch. I., „Zur Entwicklungsgeschichte des Krebses“ etc., pag. 105, hat wiederholt den epithelialen Charakter der Krebszellen hervorgehoben. Was jedoch die Entwicklungsgeschichte der Carcinome betrifft, so hält Virchow bis jetzt daran fest, dass auch die epithelioiden Zellen derselben aus dem Bindegewebe stammen und zwar sollen die Bindegewebskörperchen einen jungen, sich zu epithelialen Gebilden umformenden Nachwuchs liefern. Von neueren Mittheilungen verweise ich unter andern hier auf die Onkologie, Bd. I., p. 473, 519 und 92; dann auf Band III., p. 52, (Strumen), wo die Entwicklung des Krebses wie die des Eiters eine „interstitielle“ genannt wird.

Auf Virchow's Seite stehen die meisten neueren Autoren: C. O. Weber, Förster, Rindsfleisch, Billroth, Klebs u. A.

C. O. Weber in seinen neuesten Publicationen, z. B. Handbuch der allgem. und spec. Chirurgie von Pitha und Billroth, Bd. I., 1. Lief., p. 289, Fig. 38, lässt die epithelioiden Zellen der Lippenkrebs aus dem Unterhautbindegewebe sich entwickeln. Bei der Besprechung der Thiersch'schen Arbeit, ibid. Bd. III., 1. Abth.,

1866, p. 115 ff., heisst es p. 116: „Wir müssen an der von Virchow zuerst dargestellten Beteiligung des Bindegewebes und der Zellen der angrenzenden Gewebe, welche durch die Infection zur Wucherung und Umbildung in Epithelialzellnester angeregt werden, entschieden festhalten.“ Freilich gestehst Weber a. a. O. Thiersch zu, dass die Wucherung der epithelialen Gebilde, Talgdrüsen, Schweißdrüsen u. a. beim Epithelialkrebs eine grössere Rolle spielt, als man bisher angenommen habe⁶⁾. Bei drüsigen Organen, z. B. der Parotis, s. l. c. p. 389 und 391, III. Bd., 1. Abthlg., unterscheidet er zwischen Bindegewebskrebsen (Skirrhen) und Drüsencarcinomen. Die ersten sollen sich aus dem Bindegewebe entwickeln, die letzteren von den Drüsenzellen, so dass man hier nur sehr schwierig die einfachen Hypertrophien von den Carcinomen unterscheiden könne, s. l. c. p. 394. Damit wäre dann ein doppelter Entwicklungsmodus für die Carcinome festgestellt. Auf die neueste Arbeit Weber's, dieses Archiv Bd. 39, Juni 1867, komme ich später noch zurück. Von früheren Publicationen mache ich aufmerksam auf mehrere Abhandlungen in diesem Archiv: „Ueber die Häufigkeit des Epithelialkrebses in inneren Organen“, 29. Band, p. 163 ff., „über die Beteiligung der Gefässe, besonders der Capillären an den Neubildungen“, ibid. p. 114, wo der Ursprung epithelialer Zellen aus den Capillarkernen, und 35. Band 1866, p. 522 (Cystenchondrom des Hodens mit sarkomatöser Hülle und Cancroideinlagerung, Knorpelwucherung in den Lymphgefäßen), wo die Entstehung derselben aus Knorpelzellen angenommen wird. Senftleben, dieses Archiv 15. Band, 1858, p. 336, hat ebenfalls ein „cancroides Hodencystoid“ beschrieben, bei dem die Cancroidzellen aus den Bindegewebskörperchen hervorgegangen sein sollen. In gleicher Weise spricht sich E. Neumann, ibid. Bd. 20, p. 159 ff., „Beiträge zur Kenntniss der Entwicklung der Neoplasmen“, aus. Neumann gedenkt auch der Wucherungen der Talgdrüsen und des Rete Malpighii bei Lippenkrebsen, hält dieselben jedoch nicht für wesentlich.

Den eben erwähnten doppelten Entwicklungsmodus finden wir noch in einer Reihe anderer Arbeiten vertreten. Rindfleisch⁷⁾ ist einer der entschiedensten Vertheidiger der bindegewebigen Entwicklung der Carcinome, vgl. z. B. l. c. Lief. 1, p. 100: „Beim Carcinoma simplex zeigen jene Zellen unverkennbar die Charaktere epithelialer Gebilde, und da es eine wesentliche Eigenthümlichkeit der ächten Carcinome ist, dass die epithelialen oder epithelioiden Zellen mitten im Bindegewebe entstehen, so liegt eben hierin der Grund, weshalb wir den Carcinomen einen so hohen Grad von Heterologie zuschreiben.“

⁶⁾ In der Anmerkung zu p. 116 bei C. O. Weber könnte es scheinen, als ob ich die Entwicklung von Krebszellen aus Muskelkörperchen („epithelialer Elemente aus Muskelkörperchen“) behauptet hätte. Dagegen muss ich mich indessen verwahren. Ich habe damals nur angegeben (dieses Archiv 34. Bd. p. 478 u. 492), dass ich bei Sarkomen der Muskeln Zellwucherung der Muskelkörperchen gesehen hätte. Ich kann jetzt allerdings hinzufügen, dass ich diese Wucherung auch bei Carcinomen, die von der Mamma auf den M. pect. maj. fortgesetzt waren, gesehen habe. Ich habe jedoch niemals behauptet, dass diese Zellen einen epithelialen Charakter angenommen hätten.

⁷⁾ Lehrbuch der pathol. Gewebelehre. 1. u. 2. Lief. Leipzig, 1866, 1867.

Als ächte Carcinome führt Rindfleisch auf: das weiche Carcinom (Medullarkrebs), das gemeine Carcinom (C. simplex, Skirrhous), das pigmentirte Carcinom (C. melanoticum) und das Colloidcarcinom. Von den ächten Carcinomen werden die Cancroide unterschieden, welche sich an der Grenze zwischen Bindegewebe und Epithel der äusseren Hant und der Schleimhäute durch Wucherungen des Rete Malpighii und der drüsigen Gebilde herstellen sollen. Eine vorwiegende Beteiligung der drüsigen Gebilde liefere die Adenome, welche Rindfleisch ebenfalls zu den Cancroiden rechnet. Uebrigens lässt Rindfleisch auch für die Cancroide eine Vermehrung der epithelialen Zellenmassen durch Apposition junger, aus dem umgebenden Stroma gebildeter Bindegewebzellen, die einen epithelialen Charakter annehmen, zu.

Billroth war früher einer der eifrigsten Verfechter der Carcinomentwicklung aus dem Bindegewebe⁸⁾). In einer jüngst erschienenen Kritik des Thierschen Werkes, s. v. Langenbeck's Archiv für klin. Chirurgie, VII. p. 848 und ibid. p. 860: „Aphorismen über Adenom und Epithelialkrebs“, hat er jedoch seine Ansichten wesentlich modifizirt, so dass sie jetzt den von Thiersch ausgesprochenen ziemlich nahe stehen. Jedoch unterscheidet er, l. c. ult. p. 865 u. 866, immer noch zwischen Drüsenerkranke und ächten Bindegewebekrebsen, Skirren der Mamma, welche letztere sich ausschliesslich aus dem Bindegewebe entwickeln sollen. Auch Klebs, „Bemerkungen über Larynx-Geschwülste“, dieses Archiv Bd. 38. 1867. p. 202 ff., auf dessen Ansichten ich weiter unten zurückkomme, und Langhans, ibid. Bd. 38. 1867. p. 497 ff., nehmen die doppelte Entwicklungsweise der Carcinome an. Dahin gehören ferner die Angaben von Wyss. In dessen Arbeit: „die heterologen Neubildungen der Vorsteherdrüse“, dieses Archiv Bd. 35. 1866. p. 378 ff., wird auf das Ueberzeugendste eine Entstehung carcinomatöser Zellenmassen aus den Prostatadrüsenschläuchen beschrieben. Wyss fand daneben auch in dem mehr muskulösen Theile des Organs carcinomatöse Bildungen, von denen er sagt, p. 407: „hier entwickelte sich die Geschwulst zwischen den Faserzügen wahrscheinlich aus dem Bindegewebe, das diese verbindet, erst in Form runder Zellen, die sich allmählich vermehrten, zwischen denen sich dann ein sehr zartes Gerüst mit kleinen Alveolen bildete“, etc. etc. Wyss beobachtete also ebenfalls 2 Entwicklungsmodi, einen vom Bindegewebe, den andern von dem drüsigen Anttheile der Prostata aus; beide Entwicklungsweisen werden auch p. 407 nebeneinander gestellt.

Für die Leberkrebs hat hingegen vor Kurzem Naunyn, s. l. c. Reichenberg's und du Bois-Reymond's Archiv, in sehr klarer und bestimmter Weise die Entwicklung einzig und allein aus epithelialen Zellen, und zwar den Gallengangsepitheliien, gezeigt. Eine Beteiligung der Leberzellen konnte mit Sicherheit nicht dargethan werden.

Die Ansichten sind, wie sich aus dieser kurzen Uebersicht ergibt, keineswegs in „erfreulicher Uebereinstimmung.“ Einig ist

⁸⁾ Vgl. z. B. Billroth in diesem Arch. Bd. 18. p. 51 ff. ibid. Bd. 17. p. 357 ff.

man darin, dass die Carcinome einen alveolären Bau haben, und dass die Zellen in den Alveolen nach Art von Epithelien gebaut und angeordnet sind. Darüber indessen, woher diese Zellen stammen, ist man im Ungewissen, und, wir können es dreist behaupten, damit auch über das, was man ein Carcinom zu nennen habe. Denn ehe die Genese einer organischen Formation nicht feststeht, ist es unmöglich, dieselbe scharf zu definiren. Eine kurze Musterung der Dinge, welche man seither als Carcinome bezeichnet hat, lehrt sofort, wie wenig bestimmt zur Stunde dieser Begriff ist.⁹⁾

Die neueren Definitionen des Carcinoms in Deutschland sind entweder negativ, wie bei Förster, pathol. Anatomie, allgem. Theil, p. 388, 2. Aufl.: „Das Carcinom umfasst alle Zellengeschwülste, welche ihrer feinern Textur nach weder zu den Sarkomen noch zu den Lymphdrüsen-Geschwülsten gehören,“ oder sie betonen, wie bei Rindfleisch, l. c. p. 100, den epithelioiden Character der heerdweise in ein bindegewebiges Gerüst eingelagerten Zellen, und trennen dann, je nachdem diese Zellen sich aus den Bindegewebskörperchen entwickeln oder in Continuität mit den vorhandenen Epithelien stehen, ein ächtes Carcinom vom Cancroid. Ich glaube, dass man sehr wohl eine positive Definition von Carcinom geben kann, und dass eine Trennung in Carcinome und Cancroide nicht nöthig ist, da die ersteren ganz dieselbe epitheliale Entwicklung haben, wie die sogenannten Cancroide.

⁹⁾ Man vergleiche zum Belege nur die früheren Arbeiten Billroth's, z. B. „über die feinere Structur der medullaren Geschwülste“, dies. Arch. Bd. 18. 1860. p. 82, oder die Eintheilung der Neoplasmen in der ersten Auflage der allgemeinen chirurgischen Pathologie und Therapie. Nach den dort aufgestellten Charakteren ist es ganz unmöglich, zur sicheren anatomischen Diagnose eines Tumors zu gelangen, — und, man darf es ohne Uebertreibung behaupten, ehe wir nicht die sichere anatomische Diagnose besitzen, werden wir niemals die klinische gewinnen, so wie sie sein soll. — Am höchsten steigt die Verwirrung der Begriffe von Sarkom und Carcinom in der Abhandlung von P. Sick: „Zur Entwicklungsgeschichte von Krebs, Eiter und Sarkom, nebst einem Fall von Venenkrebs“, dieses Archiv Bd. 31. p. 265 ff. Daselbst werden Carcinome und Sarkome sowohl von Epithelzellen als auch von Bindegewebszellen abgeleitet, und (wie das natürlich denn auch nicht anders möglich war) schliesslich das Sarkom ganz aus der Reihe der Gewächse gestrichen.

Es wird am sachgemässtesten sein, die Neubildungen der einzelnen Organe von carcinomatösem Charakter, so weit sie zu meiner Beobachtung kamen, durchzugehen. Ich beginne mit der Brustdrüse und dem Magen, die von Alters her als Lieblingssitze bekannt sind.

Der sogenannte Skirrhus mammae ist anatomisch so wie klinisch ein so wohl charakterisirter Tumor, dass man mir nicht vorwerfen wird, ich hätte in der nun folgenden Beschreibung Adenome oder Cystosarkome zu Grunde gelegt. Ich will nicht die einzelnen Fälle spezialisiren, sondern unter Beziehung auf die Abbildungen eine Darstellung des anatomischen Baues und der Genese der Mamma-Carcinome zu geben versuchen. Bekanntlich finden wir den Krebs der Brustdrüse, den Scirrh „*καρπός εξοχηνός*“, in den verschiedensten äusseren Formen. Mitunter ist das ganze Drüsengewebe der Mamma geschwunden, und in Verbindung mit der eingezogenen oder hypertrophischen Brustwarze steht eine faust grosse, harte, derbe Masse, einem speckigen Bindegewebe gleich, mit eingesprengten, rundlich abgegrenzten, oder diffus in die Umgebung verschwimmenden, graurothen Partien und fettig degenerirten gelblichen Streifen. Das Volum der Mamma ist vermindert, das Fettgewebe atrophirt, vom normalen Drüsengewebe ist nichts mehr wahrzunehmen. In anderen Fällen sitzen mitten im anscheinend normalen Drüsengewebe wenig genau abgegrenzte, runderliche Knoten von Erbsen- bis Hühnerei-Grösse mit radiärer Zeichnung der Schnittfläche, derben Gefüge, röthlich grauer Farbe, öfters einer markig geschwellten Lymphdrüse nicht unähnlich. Oder wir haben mehrere flach nach aussen oder nach dem M. pectoralis prominirende Knoten, die entweder von der Warze ausgehen oder aus dem eigentlichen Drüsensparenchym hervorgewachsen sind. Dann wieder findet man, in ein ausscrordentlich fettreiches, fast lipomatös hypertrophirtes Gewebe eingehüllt, ganz derbe, wie narbige Massen, strahlige Ausläufer durch die Fettmasse schickend. Man glaubt reine bindegewebige Indurationen oder Hyperplasien vor sich zu haben; nur hier und da entdeckt man feine gelbliche Streifen im Gewebe; von Drüsensubstanz ist nichts erhalten. So könnte ich die äussere Formbeschreibung noch um manche mehr oder weniger auffallende Abweichungen variiren. Der feinere Bau wechselt im Ganzen weniger. Der nachfolgenden Beschreibung

lege ich zunächst ein vom Herrn Sanit. Rath Dr. Methner extirpiertes Mammacarcinom mit carcinomatöser Infiltration der Axilladrüsen zu Grunde.

Schnitte durch die Grenze der kleineren oder grösseren Knoten und die anliegende anscheinend normale Drüsensubstanz geführt, ergeben in der nächsten Umgebung der Knoten eine Vermehrung des interlobulären Bindegewebes; die Lobuli erscheinen weiter auseinandergerückt, einzelne wie comprimirt durch ein ziemlich derbes festes Bindegewebe, andere haben ihr ganz normales Aussehen bewahrt. Schon die Persistenz deutlicher, aus 10—12 Endbläschen (Acinis) bestehender Drüsengläppchen in der nicht functionirenden Mamma muss als etwas abnormes bezeichnet werden, da ja ausser der Lactation bei den Frauen keine grösseren Mengen von Endbläschen an den feinsten Milchgängen entwickelt sind. Offenbar ist hier bereits eine adenoide Wucherung der Drüsenelemente eingetreten, oder man muss eine Persistenz acinöser Elemente, von einer früheren Lactation herrührend, annehmen. Näher dem eigentlichen carcinomatösen Knoten sieht man dann innerhalb der einzelnen Lobuli, um die Endbläschen herum, eine kleinzelige Bindegewebswucherung auftreten, die ich als intralobuläre oder periacinöse Wucherung bezeichnen möchte. Dieselbe ist wohl zu unterscheiden von der vorhin erwähnten interlobulären Wucherung, die offenbar älteren Datums ist und mit dieser frischen, jungen Zellwucherung nichts zu thun hat. Der beste Beweis dafür liegt in dem Umstände, dass die weiter von Carcinomknoten entfernten Acini, obgleich mitten in dieser interlobulären Wucherung liegend, dennoch keine periacinöse Zellvermehrung erkennen lassen.

Die periacinöse Zellenwucherung lässt sofort die davon betroffenen Läppchen von den unversehrt daneben liegenden unterscheiden; sie ist der constante Begleiter einer Wucherung der Epithelzellen in den Acini selbst. Ich finde mit Henle Splanchnologie, p. 532, 533, in den ganz normalen Endacini de Mammägläppchen sehr niedrige, cylindrische Zellen als epithelial Auskleidung, umschlossen von einer Basalmembran, die mir kernhaltig zu sein scheint. Die Acini zeigen auf dem Durchschnitte eine fast vollkommen runde Form und (ausser der Lactation) ein kleineres mitten gelegenes Lumen. Die Zellen selbst sind fein

körnig, kernhaltig, ohne Fettträpfchen. Anders die Acini da, wo bereits die periacinöse Zellwucherung eingetreten ist. Sie verlieren ihre rundliche Form, werden länglich, bekommen kleine Ausbuchtungen, das Lumen verliert sich und es erscheinen die Bläschen ganz von epithelialen Zellen ausgefüllt, deren Ursprung von den vorhandenen Epithelzellen wohl keinem Zweifel unterliegen kann. Somit gehen periacinöse bindegewebige Wucherung und epitheliale Neubildung Hand in Hand. Nur der Umstand, dass wir überhaupt vollständige Drüsengläppchen finden, muss darauf hindeuten, dass hier doch die epitheliale Neu-Formation früher aufgetreten ist. Weiter nach dem Innern des Knotens zu gewinnt die epitheliale Neubildung das Uebergewicht. Dabei ist ein Factum vor Allem zu berücksichtigen. Eine Zeit lang, selbst wenn die vergrösserten Acini schon das 2—3fache ihres gewöhnlichen Umfangs erreicht und allerlei andere, vorwiegend cylindrische und ausgebuchtete Formen angenommen haben, ist eine scharfe Begrenzung durch eine Basalmembran immer noch deutlich zu sehen. Freilich rückt die periacinöse Wucherung der Grenzmembran immer näher, und die Contouren werden immer mehr verwischt, doch bleibt man gewöhnlich nicht im Zweifel darüber, dass sie in der That vorhanden ist. So lange hat auch die Neubildung noch nicht das charakteristisch carcinomatöse Aussehen. Mit dem weitern Wachsthum der Acini aber, was um so rascher vor sich geht, je mehr weiches, junges, wenig widerstandsfähiges Bindegewebe Seitens der periacinösen Wucherung geliefert ist, geht entschieden die scharfe Begrenzung durch die Basalmembran verloren. Anstatt der Acini sehen wir nun grössere Epithelialmassen aufgehäuft ohne bestimmte typische Form; bald sind es grosse cylindrische Schläuehe, bald rundliche Massen, bald grössere, bald kleinere Haufen mit Ausbuchtungen; nirgends haben sie einen geordneten Zusammenhang, nirgends finden sich Lumina, sondern der ganze alveolare Raum ist mit epithelialen Zellen ausgefüllt, und damit sind wir denn, meiner Ansicht nach, beim ächten Carcinom angelangt¹⁰⁾.

¹⁰⁾ Cornil, Robins Journal 1865. p. 269 u. 270, hat die Veränderungen der Basalmembran und die schliessliche Zerstörung derselben durch die epitheliale Wucherung, ein Factum, auf welches die grösste Bedeutung zu legen ist, sehr ausführlich beschrieben; nur kann ich ihm nicht beipflichten, wenn er eine sehr dicke hyaline Membran die Zellen der Acini anfänglich einhüllen

Freilich lassen sich die epithelialen Massen noch immer recht gut von der kleinzelligen Bindegewebswucherung trennen; am Rande der grossen „carcinomatösen Körper“, wie ich diese eben beschriebenen unregelmässigen Epithelanhäufungen zu nennen vorschlage, stehen die Zellen immer etwas dichter gedrängt und haben eine kurz cylindrische Form, in Folge dessen auch bei starken Vergrösserungen eine optische Grenzlinie deutlich erkennbar wird; eine eigentliche Basalmembran ist jedoch nicht mehr wahrzunehmen. In der Mitte der Körper liegen die Zellen ohne besondere Anordnung zusammen, auch sind sie hier von mehr runder Form; immer aber unterscheiden sie sich sehr deutlich von den Abkömmlingen der bindegewebigen Wucherung. Sie sind durchgehends grösser, haben relativ umfangreiche, scharf contourirte Kerne und ein viel stärker und dunkler gekörntes Protoplasma; sie stehen niemals mit einander in Verbindung, sondern platten sich, wo sie dichter zusammen liegen, an einander ab; niemals aber verschmelzen sie mit einander oder liefern eine gerüstbildende Zwischensubstanz. Ganz anders ist das Verhalten der bindegewebigen Wucherungen. Alle Zellen, auch die scheinbar runden, zeigen sich bei genauer Analyse recht frischer, gut ausgepinselter oder zerzupfter Präparate mit mehr oder weniger feinen und langen Fortsätzen versehen, mittelst derer sie überall zusammenhängen, oder sie haben einen entschieden lymphoiden Charakter, mit zarterem Protoplasma, kleineren Kernen, und reproduciren, auch in den grössten Mengen, immer dieselben fast gleichgrossen runden Formen. Später bilden sie durch Umwandlung eines Theiles ihres Protoplasmas stets Zwischensubstanz aus; Gefässe finden sich nur zwischen diesen Wucherungen, niemals im Innern der carcinomatösen Körper. Einen Uebergang von Bindegewebszellen zu den epithelialen Formationen habe ich bei den Carcinomen der Brustdrüse niemals constatiren können. Es hat zuweilen den Anschein, als ob hier und da die scharfe Grenzlinie verwischt wäre, und die Zellen bunt durch einander lägen, so dass man an eine Entwicklung der epithelialen Zellen aus den Bindegewebskörperchen denken könnte. Dergleichen kommt meiner Erfahrung nach jedoch nur bei weniger gut geführten und

lässt (0,007 Mm.). Ich habe sie weder in normalen noch in pathologisch veränderten Acini von der Stärke gefunden.

behandelten Schnitten zur Anschauung. Für diese Verhältnisse kann man selbstredend nur sehr feine Schnitte gebrauchen; jedesmal wenn sich dieselben allseitig und genau durchmustern liessen, habe ich auch eine durchgreifende Trennung von epithelialen und bindegewebigen Zellen gefunden.

Aus den eben geschilderten beiden Wucherungsprodukten, dem epithelialen, welches die carcinomatösen Körper bildet, und der periacinatösen, bindegewebigen Proliferation, welche den feinern Theil des Krebsgerüstes liefert, bestehen nun alle Brustdrüsen-Geschwülste, welche grob-anatomisch und klinisch den seither geltenden Carcinomcharakter an sich tragen. Wo ich einen andern feinern Bau fand, war auch jedesmal mit Sicherheit die Zugehörigkeit zu einer andern Neubildungsgruppe festzustellen.

Bei diesem im Wesentlichen überall gleichen Entwicklungs-gange können jedoch carcinomatöse Brustdrüsen, wie bereits vorhin kurz geschildert, ein sehr verschiedenes Aussehen darbieten. Zunächst ist hier der verschiedene Ausgangspunkt der Neubildung maassgebend. Der eben gegebenen Beschreibung liegt eine ächt parenchymatöse Epithelialwucherung zu Grunde, die primär von den Drüsengangbläschen ausging. Nicht selten sind jedoch auch die grösseren Milchgänge die Ausgangspunkte des Krebses¹¹⁾. Sie treiben Seitensprossen, die sich wieder in ähnlicher Weise verästeln und wuchern, wie wir es eben von den Acinis angegeben haben. Schliesslich kommt ein ähnliches Bild beim galactophoren Carcinom wie beim parenchymatösen heraus, indem carcinomatöse Körper von ganz unbestimmter Form entstehen. Einen Fall, wo das Carcinom von der Haut der Milchdrüse ausgegangen und in das Drüsengangparenchym hineingewuchert wäre, habe ich noch nicht beobachtet. Eine zweite Reihe von Varietäten kann durch das Vorwiegen entweder der epithelialen oder der bindegewebigen Wucherung zu Stande kommen, wonach entweder die medullare Form (Carcinoma medullare), oder die fibröse (Carcinoma fibrosum s. Scirrhus) erscheint. Bei dem Medullarkrebs überwiegt die epithiale Wucherung so sehr, dass nur sehr schmale bindegewebige Strassen, oft nur aus Gefässen und deren Lymphscheiden

¹¹⁾ Vgl. hierüber auch die Beschreibung von Cornil, Robins Journal, 1865.
p. 268.

bestehend, zwischen den gewaltigen carcinomatösen Körpern vorhanden sind. Diese Form ist in der Brustdrüse ziemlich selten. Ebenfalls nicht grade häufig ist eine allenfalls noch zu unterscheidende Mittelform von gleichmässiger Stroma- und Epithelialentwicklung, einfaches Carcinom (*Carcinoma simplex s. fibroso-medullare*). Während die medulläre Form meist auf einzelne kleinere Abtheilungen der carcinomatösen Mamma sich beschränkt, ist das *Carcinoma simplex* gewöhnlich die alleinherrschende Form, wenn es überhaupt vorhanden ist. Am häufigsten begegnet man in der Brustdrüse dem Scirrus, welchen alten eingebürgerten Namen ich dem harten, bindegewebreichen Krebs gern belassen möchte. Die Bindegewebsproduction kann unter Umständen so überwiegen, dass neugebildete carcinomatöse Körper wieder vollständig veröden und zu Grunde gehen, und allmäthlich an die Stelle derselben und des normalen Drüsensparenchyms ein derbes, festes, sehr zellenarmes Bindegewebe tritt. Man sollte somit glauben, es handle sich gar nicht mehr um eine epithiale Wucherung; doch wird man dieselbe, sobald überhaupt Carcinom vorhanden ist, bei genauem Nachsuchen niemals vermissen.

Ein ausgezeichneter Fall dieser Art wurde mir von Geh. Rath Middeldorf zur Untersuchung übergeben (März 1866). Die ungefähr mannsfaustgroße extirpierte Partie bestand zum grössten Theile aus gewöhnlichem Fettgewebe, in welches an 3 Stellen etwa haselnussgroße, sehr harte, anscheinend rein bindegewebige Knoten eingesprengt waren. Dieselben traten nicht als bestimmt gegen das lipomatöse Gewebe abgegrenzte Tumoren hervor, sondern gingen mit strahligen Ausläufern in die grösseren Bindegewebssepta des Fettgewebes über. Mehrere Schnitte kreuz und quer durch diese kleinen Massen geführt, ergaben ein sehr derbes, sklerosirtes Bindegewebe mit Resten verödeter Milchgänge darin, so dass man anfangs an eine sogenannte benigne Induration denken musste; es zeigte sich jedoch, dass an ganz eng umschriebenen Stellen der Geschwulst eine epithiale und periacinöse Wucherung gleichzeitig bestand, in der vorhin erörterten Weise; außerdem fanden sich längere spaltförmige Räume mit epithelialen Zellen, so wie kleinere, unregelmässige carcinomatöse Körper mit geschrumpften Zellen zwischen wohlgebildeten.

Solche Carcinome wachsen sehr langsam; der Neubildung folgt nicht der Zerfall sondern die Verödung¹²⁾ auf dem Fusse nach und sie liefern die gutartigsten Formen von Brustkrebs, die 10—15

¹²⁾ Vgl. hierüber Virchow in seinem Archiv Bd. I. p. 184: „Zur Entwicklungsgeschichte des Krebses“.

Jahre und darüber bestehen können, ohne zu allgemeinen Erscheinungen und sekundären Eruptionen zu führen. Sie können passend als „*Carcinoma atrophicum*“ nach Cruveilhier's Vorgang, oder als *Carcinoma obsolescens* bezeichnet werden¹³⁾). Neben verödeten carcinomatösen Körpern finden wir fast in jedem Mamma-Carcinom auch *obsolete Milchgänge* und Drüsengläppchen. Die-selben unterscheiden sich unschwer von den retrograden Krebs-Elementen durch ihre immer noch an das normale erinnernde Form; sie enthalten meist einen fettigen und körnigen Detritus. Verödete Carcinommassen liegen dichter zusammen, verödete Acini und Milchgänge sind in einer bestimmten Weise regelmässig gruppiert. Für irgend ein einzelnes epitheliales Gebilde in der carcinomatösen Mamma wird man natürlich in Zweifel bleiben können; durchmustert man aber eine grössere Anzahl von Präparaten oder umfangreiche Schnitte, so kommt man schliesslich mit der Deutung sicher zurecht.

Ich verzichte hier darauf, alle regressiven Metamorphosen, welche die Mammarkrebse eingehen, und die daraus resultirenden verschiedenen Formen ausführlich zu besprechen; nur eins will ich besonders hervorheben: in jedem Organe machen die carcinomatösen Körper vorwiegend diejenigen Metamorphosen durch, welchen auch unter normalen Verhältnissen die Epithelialzellen dieser Orte am häufigsten unterliegen. Für die Brustdrüse ist die fettige Umwandlung der Milchepithelien die normale Regression; wir finden in Mamma-Krebsen auch am häufigsten die fettige Degeneration. Freilich wird dabei keine Milch gebildet, denn es fehlen ja alle anderen zur normalen Secretion nothwendigen Bedingungen, sondern es entsteht der einfache fettige Detritus, wie er J. Müller's reticulirten Krebs

¹³⁾ Der von Billroth, Langenbeck's Archiv VII. p. 866, als Bindegewebskrebs bezeichnete und Figur 6, Taf. XI, abgebildete Krebs gehört wohl hierher; nur ist die Abbildung nicht scharf genug ausgeprägt und bei zu schwacher Vergrösserung entworfen, um ein bestimmtes Urtheil abgeben zu können. Ein nur aus Bindegewebe bestehendes Carcinom gibt es meiner Ansicht nach nicht und sind die von Billroth als Bindegewebskrebs aufgeführten Neubildungen entweder verödete Carcinome oder einfache Fibrome, oder cirrhotische Knoten der Mamma aus einer entzündlichen Bindegewebshyperplasie hervorgegangen.

charakterisiert. Reticulirte Carcinome sind aber grade in der Brustdrüse ausserordentlich häufig. Andere primäre regressive Metamorphosen sind hier selten; weitere Veränderungen, wie kalkige Ablagerungen und kästige Eindickungen, treten natürlich öfter hinzu. Kleine Cysten mit milchigem Inhalt röhren immer von verstopften und dilatirten Milchgängen her; sie sind lediglich als accidentelle Bildungen zu betrachten.

Von der grössten Wichtigkeit für die richtige Auffassung der Carcinome ist ferner die Beschaffenheit des neugebildeten Bindegewebes, des Stroma's, welches, wie wir gesehen haben, zum Theil durch die periakinöse Wucherung gleichzeitig mit den Carcinomkörpern hervorgebracht wird, zum Theil bekanntlich aus dem ursprünglichen Bindegewebe der betreffenden Organe besteht. Meistentheils ist das Stützgewebe der Mammacarcinome ein ziemlich festes, wenig fibrilläres Bindegewebe, dem Carcinoma fibrosum entsprechend; bei den atrophirenden Formen tritt mitunter eine ganz homogene Bindesubstanz von bedeutender Festigkeit auf. Wir finden auch ein Carcinoma lipomatousum, oder Lipocarcinoma, wie ich es nach der Reschaffenheit des Stroma's zu benennen vorschlage, bei dem die Zwischensubstanz zum grössten Theil aus Fettgewebe besteht. Nach den Angaben Anderer kommen auch myxomatöse, knorplige und stark vascularisirte, wie sarkomatöse Stromaformen vor; ich habe dieselben bisher bei der Mamma nur an vereinzelten Stellen gesehen. Man begegnet in den Mammacarcinomen nicht selten äusserst langen, schmalen, spindelförmigen und cylindrischen Zellenzügen epithelialer Natur, die in Spalten und Lücken des Stroma's zu liegen scheinen und oft zahlreich nebeneinander hinziehen, s. Fig. 2, Taf. XI. Sie scheinen häufig von ausgesprochenen Carcinomknoten herzukommen und lassen sich weit in das umgebende Bindegewebe hin verfolgen, ohne dass man daselbst noch rundlichen carcinomatösen Körpern begegnete. Sie unterscheiden sich ebenso sehr von spindelförmigen Zügen bindegewebiger Zellen als auch von comprimierten carcinomatösen Körpern; denn in den letzteren müssten doch zerfallene und degenerierte Zellen enthalten sein, ebenso wie in comprimierten Milchgängen, an die man ebenfalls denken könnte. Die hier gemeinten Bildungen enthalten aber stets frische, wohlgebildete epitheliale Zellen. Ich bin der Ansicht, dass es sich

um Lymphspalten, Anfänge der Lymphgefässe in der Mamma, handelt, in welche die epithelialen Krebselemente eingewandert sind. Ich zweifle um so weniger an der Richtigkeit dieser Ansicht, als ich an vielen anderen Orten dieselben Dinge in noch grösserer Deutlichkeit wiedarfand, wie ich später noch anführen werde. Einige Male habe ich bei Mammacarcinomen, die mir von San.-Rath Dr. Methner übergeben waren, im Bindegewebe des M. pector. major grössere, rosenkranzförmige, weissliche Gefässe präpariren können, die durchweg von Carcinommassen (epithelialen Zellen) erfüllt waren, wie das auch schon mehrfach von andern Beobachtern gesehen wurde. Man muss dieses Verhalten der Lymphbahnen ganz besonders beachten, da es höchst wahrscheinlich mit dem Zustandekommen der secundären Krebsruptionen in engster Verbindung steht.

Ein anderer Ort, an dem wir Carcinome mit besonderer Vorliebe sich entwickeln sehen, ist der Magen. Nach den von Virchow in seiner Onkologie, Band I, pg. 81, zusammengestellten statistischen Aufnahmen scheint sogar der Magen das Vorrrecht auf Krebsgeschwülste zu haben. Nur in seltenen Fällen sind dieselben für Caneroide erklärt worden und dann für Cylinderepithelkrebs. Ich habe aber gerade diese Form bisher noch nie zu beobachten Gelegenheit gehabt; von den etwa 10 Fällen, die ich genauer untersuchte, waren fast sämmtliche mit den herkömmlichen Charakteren der ächten Carcinome ausgestattet: grosse, mit rundlichen Zellen ausgefüllte Hohlräume, wenig Zwischensubstanz, reichlicher Saft auf der Schnittfläche; — einige andere hatten mehr den Charakter von Scirren — so dass ich, wenn überhaupt etwas auf die ältere Beschreibung der Carcinome gegeben werden soll, ächte Krebse und nicht einfache epitheliale Hypertrophien oder Adenome untersucht zu haben behaupten darf. Uebrigens war in mehreren Fällen weitere Verbreitung der Neubildung auf die Leber, das Peritoneum, die Ovarien etc. später eingetreten. Die klinische Diagnose von den mir aus der hiesigen Lebert'schen Klinik, dann aus dem Hospital Allerheiligen, (San.-Rath v. Pasta u.), dem Krankenhause der barmherzigen Brüder (Dr. Paul) und dem Hospital der Elisabethinerinnen (Geheimrath Dr. Nagel) zugekommenen Fällen war vorher auf Magenkrebs gestellt worden, so dass also auch die Erscheinungen während des Lebens dem Begriffe des Carcinoms

vollkommen entsprochen hatten. Ausserdem war auch der von jeher als maassgebend gegoltenen „Bösartigkeit“ der Carcinome dadurch Genüge gethan, dass eben in den meisten der hier zu Grunde liegenden Fälle das Magencarcinom als alleinige Ursache des Todes angenommen werden musste.

Dass gewisse polypöse Wucherungen der Magenschleimhaut, aus einer einfachen Hypertrophie der Labdrüsen hervorgegangen, eine ganz markige, saftreiche, einem Carcinom ähnliche Beschaffenheit haben, hatten bereits mehrere Autoren angegeben¹⁴⁾; namentlich stellt Förster, Lehrbuch pg. 80, 2. Auflage, 1863, nach dem Vorgange von Reinhardt, einige derartige Beobachtungen zusammen. Um so mehr muss es auffallen, dass Niemand, so viel ich weiss, ausser Cornil, Robin's Journal, 1865, pg. 476ff., den Zusammenhang der Magenkrebse mit den Labdrüsen und den Schleimdrüsen des Pylorus gesehen hat, da nichts leichter ist, als davon sich zu überzeugen, dass alle Magenkrebse von den drüsigen, d. h. den epithelialen Bestandtheilen der Magenschleimhaut ausgehen. Man muss nur einen Umstand bei der Untersuchung beobachten, recht grosse, ausgedehnte Schnitte durch die erkrankte Partie zu machen und sich nicht mit den gewohnten, höchst feinen, mikroskopischen Schnitten zu begnügen, die nur einen kleinen Theil der Geschwulst übersehen lassen. Nach dem, was ich gesehen, wuchern die degenerirten Drüsen nach Durchbruch der Muscularis mucosae sehr schnell in die leicht ausdehbare, lockere Submucosa hinein, und dort kommt es erst zur Bildung besonderer Krebsknoten, die man fast immer, auch bei äusserlich flächenhafter Ausbreitung des Carcinoms, unterscheiden kann, wie denn die Carcinome, ihrem Charakter als epithiale Geschwülste entsprechend, fast überall keine diffusen Massen, sondern stets bestimmte drüsähnliche Knoten bilden. Erst später können mehr flächenhafte, diffuse Ausbreitungen entstehen, wenn die einzelnen kleinen Neubildungsknötchen sich berühren und in einander übergehen.

Man ist natürlich geneigt, die besonderen Knoten der Submucosa vor allen anderen zu untersuchen, wird aber bei weniger

¹⁴⁾ Ueber die ächten gutartigen polypösen Geschwülste der Magenschleimhaut vergl. die Arbeit von W. Ebstein, Reichert's und du Bois Reymond's Archiv 1864.

ausgedehnten Schnitten, wenn sie auch durch die ganze Dicke der Magenwand gehen, häufig folgendes Bild antreffen, was zu der Förster'schen Vorstellung, dass der Magenkrebs meist vom Bindegewebe der Mucosa und der Submucosa ausgehe, offenbar die Veranlassung gegeben hat: Zuoberst sieht man die Drüsenschicht der Schleimhaut meist etwas hypertrophirt. Die Drüsenschläuche enden anscheinend alle abgerundet über der Muscularis mucosae, welche als unversehrtes Stratum Drüsenlager und Carcinomknoten trennt. Der Carcinomknoten, in der gewöhnlichen Weise aus Stroma und epithelialen Zellenmassen zusammengesetzt, liegt anscheinend ganz ohne allen Zusammenhang mit der Drüsenlage in der Submucosa; weiterhin folgt dann die hypertrophirte Muscularis mit alveolär angeordneten, eingeschobenen Krebsmassen dazwischen. Macht man Schnitte durch einen älteren, ganz degenerirten Theil der Magenwand, so ist keine Grenze zwischen Drüsenlager und Neubildung mehr wahrnehmbar; die Drüsen sind zum Theil untergegangen und die Neubildung hat Alles in ihren Bereich gezogen, so dass gar nicht mehr zu sagen ist, in welcher Beziehung das eine zu dem andern gestanden hat. Mit Hülfe vieler successiver grosser und hinreichend feiner Schnitte, wie man sie freilich nur an sehr gut erhärteten Präparaten gewinnen kann, lässt sich aber constatiren, dass die Labdrüsen sowohl, wie namentlich die Schleimdrüsen des Pylorus stets der Ausgang des Magencarcinoms sind. Fast niemals geht indessen eine grössere flächenhaft ausgebreitete Drüsenpartie auf einmal in die carcinomatöse Wucherung über, sondern stets nur ein kleiner Drüsenstamm, etwa 10—20 Schläuche, und oft noch weit weniger. Sobald dieselben über die Muscularis mucosae hinauswachsen und in den tiefen Partien der Mucosa und in der lockern gefäßreichen Submucosa angelangt sind, beginnen sie auf das lebhafteste zu proliferiren und liefern sehr schnell einen besonderen grösseren Knoten, der nur an einer kleinen, eng umgrenzten Stelle mit der oberen Drüsenschicht zusammenhängt. Vielfach findet man auch diesen Zusammenhang nicht grade über der Mitte des Knotens, sondern mehr seitlich, am Umfange desselben, so dass man zahlreiche Schnitte machen muss, ehe man auf die Verbindungsstelle stösst. Die Drüsenschläuche in der nächsten Umgebung solcher Uebergangsstrassen zwischen Schleimhaut und Carcinomknoten fin-

den sich am untern Ende sehr stark erweitert, und haben im Ganzen etwa das Aussehen einer Flasche mit engem Halse und weitem Boden; sie sind dabei ganz dicht mit Zellen ausgefüllt, die sich in Carmin viel lebhafter färben, als bei den benachbarten ganz unversehrten Drüsen. Ausserdem sieht man Drüsen, welche blindsackige, lange Auswüchse durch die Muscularis mucosae getrieben haben, ebenso dicht mit Zellen vollgepropft. Ist der Schnitt dünn genug, so kann man sich leicht überzeugen, dass man es nicht mit Schläuchen zu thun hat, die nur in Folge schräger Schnittführung über das allgemeine Niveau nach unten verlängert erscheinen. Daneben liegen wiederum andere Drüsen, deren sprossenartige Seitenzweige direkt in die epithelialen Nester der Carcinomknoten sich öffnen, und endlich haben ganze Partien der Knoten selbst die Beschaffenheit von Drüsenhypertrophien; diese Stellen stehen dann mit andern im Zusammenhange, bei denen die epithelialen Zellenanhäufungen keinerlei bestimmte Form mehr bewahrt haben, sondern alle möglichen rundlichen mit vielfachen Seitensprossen versehenen Bildungen repräsentiren und in dieser Reglosigkeit vom Adenom-Charakter bestimmt abweichen.

Ich glaube nach diesen Befunden die Entwicklung der carcinomatösen Körper beim Magenkrebss von den Labdrüsen und den Schleimdrüsen des Pylorus herleiten zu können. Von besonderem Werthe ist hier schon die ältere Beobachtung von Reinhardt: „Ueber die Hypertrophie der Drüsenfollikel der Intestinalschleimhaut“, Charité-Annalen, 2ter Jahrgang, 1851, pg. 1—18; bei 2 Fällen wird, pg. 17, darauf aufmerksam gemacht, dass scheinbar einfache Hypertrophien mit Krebs des Peritoneum und der Lymphdrüsen coexistiren können, und vielleicht der Zusammenhang derselben kein zufälliger sei. Auch auf das krebsähnliche Aussehen dieser Hypertrophien macht Reinhardt aufmerksam.

Das Bindegewebe der Magenwände verbült sich bei der Carcinomentwicklung keineswegs passiv, sondern nimmt fast denselben Anteil an der Entwicklung wie die drüsigen Gebilde. Von besonderem Interesse ist eine Hypertrophie und papilläre Wucherung des Bindegewebes der Magenschleimhaut, die von Cornil beschrieben ist, s. Robin's Journal, 1865, pg. 476 ff. Cornil zeigt dort, dass in vielen Fällen bei der Bildung von Schleimpolypen des Magens zunächst eine papilläre Hypertrophie der vorhandenen

kleinen villösen Erhebungen der Schleimhaut auftrete, zwischen denen Anfangs die glandulären Bestandtheile noch normal bleiben. Später verwachsen diese Papillen an der Basis und verlegen dadurch die Mündungen der Magendrüsen, welche nun ihrerseits weiter nach der Tiefe hin zu wuchern beginnen, theilweise mit cystischer Umbildung. Auf diese Weise entstehen kleine Tumoren, die oft von Colloid-Carcinomen nicht zu unterscheiden sind. Cornil macht selbst auf diese Aehnlichkeit aufmerksam und beschreibt, pg. 480 l. c., sehr genau derartige Veränderungen bei einem unzweifelhaften Colloid-Carcinom. Uebrigens sind diese voraufgehenden papillären Wucherungen schon von vielen Beobachtern, so besonders von Virchow, Würzburger Verhandl. Bd. I, 1850, pg. 106 ff. und pg. 138, beschrieben, jedoch nicht in dem vorstehenden Sinne verwerthet worden.

Auf diese Thatsachen, die von mir sogenannte „einleitende Bindegewebswucherung“, welche für die erste Entstehung der Carcinome wahrscheinlich von der grössten Tragweite ist, komme ich weiter unten noch zurück. Hier habe ich zunächst einer andern, der „begleitenden“ Bindegewebseubildung zu gedenken. Man findet nämlich um die proliferirenden Drüsen herum, so wie im Umfange der carcinomatösen Körper eine kleinzelige Wucherung in dem umgebenden Bindegewebe, ganz analog der, welche ich bei der Mamma als periacinöse Wucherung beschrieben habe, so dass die jungen Krebselemente auch von jungem, sehr zellenreichem Bindegewebe umgeben sind. Auch bei Cornil findet sich diese frische Bindegewebswucherung als wesentliches Attribut der bösartigen epithelialen Tumoren wiederholt genau beschrieben. Hier, wie bei der Brustdrüse, bestimmt das Verhalten des Bindegewebes zum grossen Theil den anatomischen Charakter der Krebsgeschwulst, namentlich ob Scirrh oder Markschwamm. Freilich gibt es sehr viele Formen, von denen es schwer zu sagen ist, ob sie dem Scirrus oder dem Medullarkrebs mehr entsprechen; sie stellen Mittelformen zwischen beiden dar, wie das auch von den Brustkrebsen erwähnt worden ist. Bei den bindegewebsreichen Carcinomen findet sich eine stark entwickelte Submucosa; daneben ist gewöhnlich auch die Muscularis und deren interstitielles Bindegewebe sehr verdickt. In diesem derben fibrösen Gewebe liegen dann rundliche oder längliche Zellenhaufen ein-

gesprengt; grössere carcinomatöse Körper findet man seltener. Letztere, neben einer bedeutenden fungösen Hypertrophie des Schleimhautbindegewebes, charakterisiren mehr die medullaren Formen.

Eine besondere Beachtung verdienen auch hier jene Formen, die eine fast vollständige Rückbildung des Magen-Carcinoms beweisen, analog den vorhin beschriebenen atrophirenden Mamma-Carcinomen. Ich habe allerdings bis jetzt nur einen derartigen Fall beobachtet, den ich weiter unten genauer mittheilen werde. An der kleinen Curvatur fand sich eine etwa 5 Mm. dicke, thaler-grosse Verhärtung, über welche die Schleimhaut anscheinend ganz intact hinwegging; daran schlossen sich mehrere kleine secundäre Knoten, die durch ihre Weichheit sich als jüngere Productionen kennzeichneten, und dann weiter in äusserst zahlreiche, miliare Eruptionen in den Netzen und auf dem Peritoneum übergingen. Das Mikroskop zeigte in der schwieligen Platte der Magenwand ganz zerstreute, den Labdrüsen ähnliche, epitheliale Gebilde, deren Zusammenhang mit den Labdrüsen an einzelnen Orten deutlich zu erkennen war.

Ebenso wie in der Mamma lassen sich in den verdickten Magenwandungen bei Carcinom sehr lange, fast die ganze Dicke der Muscularis durchsetzende, schmale, spaltförmige Züge epithelialer Zellen verfolgen, die ich für nichts anderes als Lymphspalten mit carcinomatösen Zellen ausgefüllt halten kann. Dafür spricht besonders auch ihr Verlauf in langen Zügen zwischen den Muskelbündeln bindurch, genau dem Verlaufe entsprechend, welchen die Lymphgefässe in der Magenwand nehmen. Nach dem Verhalten des Zwischenbindegewebes, so wie der epithelialen Zellen und deren regressiver Metamorphose kann auch beim Magen eine Menge Unterarten der Carcinome unterschieden werden. Ich muss hier aber auf ein näheres Eingehen verzichten, da ich bisher nur sehr wenige Abarten von der gewöhnlichen Form zu beobachten Gelegenheit fand. Meist waren es immer sehr bindegewebsreiche, dem Scirrus, oder sehr zellenreiche, dem Carcinoma medullare angehörige Formen, die ich zu untersuchen hatte. Einmal habe ich eine Gallertgeschwulst carcinomatöser Natur (Carcinoma cysticum colloides) hier gesehen, dieselbe aber nicht genauer untersuchen können; nur so viel konnte ich constatiren, dass in den mit gallertartigen Massen gefüllten, alveolären Räumen noch vielfach epithe-

liale Zellen vorhanden waren, auf deren colloider Umwandlung die Bildung der alveolaren Räume beruht¹⁵⁾). Verfettung kommt als regressive Metamorphose sehr häufig vor, bedingt aber niemals besondere Krebsformen.

In Bezug auf primäre Leberkrebs bin ich bisher ohne eigene Erfahrung geblieben; um so mehr freut es mich, in der trefflichen Arbeit von Naunyn, l. c. s., für diese Tumoren einen epithelialen Ursprung und zwar vorzugsweise von den kleinsten Gallengängen aus, nachgewiesen zu sehen. Von dem Verhalten der secundären Leberkrebsen wird später die Rede sein.

Um so bestimmtere Erfahrungen über den epithelialen Ursprung der Carcinome habe ich an den Nieren gewonnen, von denen mir zwei exquisite Fälle vorliegen. Das Sectionsprotokoll des ersten Falles, der aus dem biesigen barmherzigen Brüder-Kloster im Juni 1866 zu meiner Beobachtung kam, theile ich der Eigenthümlichkeit des Befundes wegen etwas ausführlicher mit:

Carl A., 40 Jahre. Tuberculosis chronica pulmonum, ventriculi, intestinorum, hepatis. — Nephritis parenchymatosa et interstitialis chronica. — Carcinoma medullare renis sin. — Diverticulum vesicae urinar. — Foramen ovale cordis aper-tum. Obd. 24 h. p. m. Prot. No. 27 vom Jahre 1866.

Sehr anämische abgemagerte Leiche; Starre gelöst; in sämmtlichen serösen Höhlen reichlich klares, seröses Fluidum. Beide Lungen in den Oberlappen mit grösseren, sinuosen, unter einander vielfach communicirenden Cavernen durchsetzt, in welche mehrere Bronchien frei einmünden. Das Zwischengewebe indurirt, mit

¹⁵⁾ Ueber die Entwicklung der Gallertcarcinome möge man vor Allem vergleichen Virchow, Arch. Bd. I. p. 117 Anm.: „Man findet zuweilen in demselben Krebsknoten Räume mit dem gewöhnlichen Krebssaft, andere mit colloider Masse gefüllt; aber es lässt sich schwer bestimmen, ob der eine Zustand aus dem anderen hervorgegangen ist“ — Lebert, ibid. Bd. IV. p. 192 ff. stellt nach 11 selbst beobachteten Fällen (von denen mir aber einer, p. 230 beschrieben, ein Myxom zu sein scheint) die alveolaren Gallertgeschwülste unbedingt zum Carcinom. Luschka, ibid. p. 400, glaubt, dass die gallertigen Massen zum Theil aus den in den Alveolen enthaltenen Zellen hervorgehen; vgl. bes. p. 407. Ferner E. Wagner, Wunderlich's Arch. Bd. 15. 1856; Braune, dieses Arch. Bd. 17. 1859. p. 464. Am Deutlichsten geht die Umwandlung der epithelialen Zellen zu der Gallertmasse hervor aus der von F. E. Schulze im Max Schultz'schen Archiv für Mikroskopie. I. 1865. p. 336 gegebenen Beschreibung einer von Simon in Rostock extirpierten Gallertgeschwulst der Brustdrüse, die unzweifelhaft für ein Carcinoma colloidum zu erklären ist.

älteren und frischen miliaren Eruptionen. Die unteren Lappen stark hyperämisch, ebenfalls mit tuberkulösen Neoplasmen, theils frischen grauen Knötchen, theils gelblich verfärbten agglomerirten Haufen durchsetzt. In mehreren Aesten der Art. pulm. derbe, den Wandungen fest adhäsirende Gerinnsel. In den grösseren Bronchien und in der Trachea neben stark schiefriger Verfärbung der Schleimhaut vielfach graugelbe Knoten, mehrere davon oberflächlich exulcerirt; dessgleichen auf der unteren Fläche der Epiglottis.

Herz derb und fest contrahirt; Foramen ovale in der Grösse von $\frac{1}{2}$ Cm. Durchmesser offen.

An der Valvula Baubini, im Dickdarm und Dünndarm ausgebreitete tuberkulöse Ulcerationen mit kleinen miliaren Eruptionen auf dem Grunde; Schwelling einzelner folliculärer Haufen. Die Ulcera, indem sie nach oben immer mehr rund werden, erstrecken sich durch den ganzen Dünndarm hinauf bis in den Pylorusheil des Magens, woselbst sich noch 6—8, $\frac{1}{2}$ Cm. im Durchmesser haltende flache Substanzverluste mit leicht aufgeworfenen infiltrirten Rändern vorfinden. Im Uebrigen führt die ganze Intestinalschleimhaut Zeichen eines chronischen Katarrhs (Schwellung, schiefrige Verfärbung, reichlichen Schleimbelag).

Gallenwege durchgängig. Leber von gewöhnlicher Grösse, mit leichter Fettinfiltration im Pfortadergebiet der Acini, durchweg mit miliaren, grauweissen, zum Theil äusserst kleinen, makroskopisch kaum mehr erkennbaren Knötchen durchsetzt.

Milz schlaff, weich, mit reichlicher Entwicklung der Malpighischen Körperchen.

Niere links mit einem circa 4 Cm. im Durchmesser haltenden, runden, gelblichen Knoten an der unteren Spitze des Organs gelegen, der anscheinend mortificirte Gewebestrümmer und eitrige Massen enthält. Äusserlich hat derselbe eine Bindegewebekapsel mit erweiterten Venen. 2 Malpighische Pyramiden, die derselbe berührt, so wie die dazu gehörige Corticalsubstanz sind zur Hälfte, bez. ganz geschwunden. Der Tumor ist scharf vom übrigen Nierengewebe abgesetzt. Corticalparenchym beider Nieren mit trüben, gelblichen Flecken, die deutlich hervortretende Harnkanälchen enthalten, durchsetzt; die mikroskopische Untersuchung ergibt stark trübkörnige Schwellung der Epithelien gewundener Kanälchen. Ureteren frei. Harnblase mit einem circa 2 Cm. langen, schmalen Divertikel längs des rechten Ureter.

Sämmtliche abdominalen Lymphdrüsen geschwellt, und mit gelben älteren und frischen grauen Einsprengungen reichlich durchsetzt.

Nach dem Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung muss der Tumor der linken Niere für ein Carcinoma medullare angesprochen werden. Der Tumor enthält im Innern des bindegewebigen Sackes ein äusserst zartes, dicht verfilztes Netzwerk von Bindegewebssügen, welche ein sehr lockeres, schwammiges Gerüst bilden; im Wasser flottiren die weichen langen Fäden desselben wie die eines Seidenfisches. In den Maschenräumen dieses ganz eigenthümlich aussehenden, überaus zarten Gerüstes liegen epithelioidie Zellen, am meisten den Epithelien der grösseren gewundenen Harnkanälchen entsprechend, jedoch äusserst polymorph, vielfach von zackiger, spindelähnlicher und cylindrischer Form; sehr viele mit mehrfachen Kernen, augenscheinlich in Theilung begriffen; bei sorgfältiger Präparation gelingt es, diese Zellmassen im Zusammenhange herauszuheben. Entsprechend

den langgestreckten Maschen des feinen, filzigen Gerüstes kommen auch langgestreckte Zellencylinder, die vielfach mit knospenartigen Seitensprossen besetzt erscheinen, zu Tage; sie anastomosiren untereinander und sehen, da sie oft durch Theile des Gerüstes zusammengehalten werden, verzweigten Nierenkanälchen nicht unähnlich. Mitten im Tumor sind mehrere braungelblich gefärbte Stellen, deren Färbung von Blutfarbstoff herrührt, der die einzelnen Zellen tingirt. An der Grenze gegen das normale Nierenparenchym findet sich eine ziemlich 1 Mm. haltende Lage zellenreichen Bindegewebes, in welches von Seiten des Tumors her drüsenschlauchähnliche epithelioide Zellenmassen hineinragen. Die benachbarten Harnkanälchen zeigen sich zum Theil erweitert und erscheinen oft wie mit Seitensprossen versehen. Namentlich sind durch die ganze Niere die Bowman'schen Kapseln erweitert (an einer Stelle der Niere zu einer erbsengrossen colloidhaltigen Cyste); auch ist das interstitielle Bindegewebe hier und da, jedoch nicht erheblich, vermehrt.

Die für die Genese dieser Geschwulst wichtigsten Beobachtungen ergibt die Grenze gegen das gesunde Nierenparenchym. Zunächst sehen wir an vielen Orten das interstitielle Gewebe vermehrt, darin einzelne vergrösserte gewundene Harnkanälchen mit dunkelkörnigen vergrösserten Zellen dicht vollgepfropft, daneben mehrere cystisch erweiterte Bowman'sche Kapseln, umgeben von vermehrtem interstitiellen Bindegewebe. An der Grenze gegen den Tumor kommen solche Bildungen häufiger vor, und liegen nicht selten grössere Gruppen solcher veränderter Kanälchen mit wuchern den Epithelien, einen besonderen kleinen Knoten bildend, zusammen. Daran schliesst sich unmittelbar der grössere, vorhin genauer beschriebene Tumor, in dem ja, wie wir gesehen, sehr oft die harnkanälchenartige Anordnung der neugebildeten Massen wiederkehrt. Ich glaube hier ein zum Stillstand gebrachtes Carcinom der Niere annehmen zu müssen, daß regressive Metamorphosen vorherrschend waren, und die Geschwulst offenbar schon lange bestanden hatte, ohne weiter um sich zu greifen; außerdem fanden sich keine andere carcinomatöse Produkte in anderen Organen.

Im verflossenen Februar erhielt ich vom Geh.-Rath Lebert aus der hiesigen med. Klinik eine zweite carcinomatöse Niere. Ich habe eine grosse Anzahl Präparate von derselben durchsucht und einen ziemlich vollständigen Entwicklungsgang des Tumors daran nachweisen können. Äusserlich erscheint die Niere von der Geschwulstmasse ganz eingenommen; sie hat ihre normale Form verloren und ist namentlich im Breitendurchmesser erheblich vergrössert, so dass sie einen fast rundlich viereckigen Körper dar-

stellt; auf der Oberfläche springen zahlreiche rundliche Knoten und Tumoren hervor, die sich ganz wie gewöhnliche Carcinomknoten präsentiren. Auf dem Durchschnitt ist die normale Nierenzeichnung nicht mehr zu erkennen, doch sieht man einen gewissen Unterschied zwischen Rinden- und Marksubstanz noch ausgeprägt; die erstere namentlich ist bedeutend vergrössert. Ueberall heben sich rundliche neoplastische Massen auch auf der Schnittfläche hervor, die durch besondere Bindegewebszüge an ihrer Peripherie, wenn auch nicht vollständig, so doch hinreichend deutlich von der Umgebung abgegrenzt sind. An diesen Stellen sind fettig degenerirte Partien schon bei der ersten Betrachtung zu erkennen, auch gewinnt man von vielen bei leichtem Druck mit der Messerklinge einen rabmigen Saft, so dass alle Zeichen für ein medullares Nierencarcinom sprechen. Die mikroskopische Untersuchung zeigt nun in den besonders abgegrenzten neoplastischen Massen ächte Medullar-krebsige Knoten: grosse, unregelmässig rundlich geformte Anhäufungen epithelialer Zellen, die sich bei Carmin-Behandlung lebhaft roth färben, zwischen denselben ein bindegewebiges Maschenwerk, welches nach dem Auspinseln als alveoläres Gerüst zurückbleibt. Daneben finden sich andere Stellen, an denen durch eine indurative Bindegewebswucherung eine Verödung des Nierenparenchyms eingetreten ist. Das Bindegewebe ist theils sehr zellenarm und enthält dann viele durch Schrumpfung oder Verfettung obsolescire Harnkanälchen; an andern Orten zeigt es eine reichliche, kleinzellige Wucherung. Ausserdem zeigen sich relativ normale Partien, wo man noch die regelmässige Abwechslung der Markstrahlen mit den Abtheilungen der gewundenen Harnkanälchen in der Nierenrinde erkennen kann; jedoch sind fast überall die gewundenen Kanälchen in einer auffallenden Weise verändert. Entweder findet man sie einzeln sehr stark vergrössert und erweitert, so dass sie beinahe das Doppelte der Breite von normalen gewundenen Kanälchen aus derselben Niere oder einer anderen Niere vom Erwachsenen erreichen, wie mehrfache Messungen mich überzeugt haben; dabei erscheinen sie mit unveränderten epithelialen Zellen, die stark in Carmin sich röthen, vollgestopft, und haben an einzelnen Stellen kolbige und kurz cylindrische Auswüchse, vgl. Fig. 5 Taf. XII., oder man sieht zwischen zwei Markstrahlen, die weiter als gewöhnlich auseinandergerückt sind, ein ganz unent-

wirbares Knäuel solcher vergrösserter und offenbar in einander übergeganger Harnkanälchen liegen. Nach den Rändern zu erkennt man noch deutliche Kanalformen, in der Mitte scheint Alles zu ganz unregelmässigen Epithelialmassen zusammengeflossen. Wahrscheinlich geht unter Verlust der Tunicae propriae der Harnkanälchen die epitheliale Wucherung in die atypischen Bildungen über, welche ich carcinomatöse Körper genannt habe, und welche das Carcinom gegenüber dem Adenom und Kystom characterisiren.

Wir sehen also auch hier eine doppelte Wucherung, eine epitheliale, die vorzugsweise von den gewundenen Harnkanälchen ausgeht, und eine interstitielle, die sich in eine ältere, zellenarme und eine ganz frische, zellenreiche sondern lässt. Die ältere Bindegewebsneubildung fand ich in diesem Falle vorzugsweise in den Markstrahlen und in der Peripherie der Rinde von allen Seiten zwischen die Knäuel der gewundenen Kanälchen eingreifend. Die jüngere, kleinzellige Wucherung hält sich immer nahe an die carcinomatösen Körper. Stets fand ich die scharfe Trennung zwischen epithelialer und bindegewebiger Neubildung gewahrt; ich habe niemals sehen können, dass Uebergänge zwischen beiden Zellenformen vorhanden waren, oder dass sich kanalförmige epitheliale Zellenhaufen von Bindegewebskörperchen aus entwickelt hätten.

Von den sogenannten inneren Organen kann ich ferner noch die Ovarien und den Uterus anführen als Orte, welche mir geeignete Entwicklungspräparate für Carcinome lieferten. Von Ovarialcarcinomen habe ich eins selbst beobachtet; ein zweites hat in Gemeinschaft mit Spiegelberg kürzlich Dr. Wyss untersucht und ähnliche Befunde erhalten.

Der von mir selbst genauer untersuchte Fall stammt aus der Abtheilung des Geb. Rath Dr. Nagel im Krankenhaus der Elisabethinerinnen. Neben Magencarcinom existierte eine carcinomatöse Degeneration beider Ovarien, die zu apfelgrossen etwas unregelmässig höckrigen Tumoren angeschwollen waren, beide indess von nahezu gleicher Grösse und Form. Die Schnittfläche zeigt reticulirte Züge und liefert rahmigen Saft. Mikroskopisch finden sich, von der Rindensubstanz ausgehend, lange, schlauchförmige Bildungen epithelialer Zellenmassen in einem ziemlich derben bindegewebigen Stroma. Diese epithelialen Zellenmassen siessen vielfach zusammen zu rundlichen, unregelmässig geformten, grösseren Haufen. Ueberall ist ein strenger, auf den ersten Blick erkennbarer Unterschied zwischen der epithelialen und bindegewebigen Wucherung vorhanden. Folliculäre und cystische Bildungen waren nur noch vereinzelt anzutreffen; nirgends liess sich mit Sicherheit

das Ausgeben der carcinomatösen Körper von den Follikeln nachweisen. Doch stehe ich nicht an, dieselben auf einen epithelialen Ursprung auch hier zurückzuführen. Das Hervorgehen derselben aus der Rindenschicht des Ovariums, ihre meist schlauchförmige Gestalt, die ohne Zwang an die von Pflüger, Spiegelberg u. A. beschriebenen Bildungen erinnert, sprechen dafür. Wahrscheinlich sind es Reste der Pflüger'schen Ovarialschläuche, die sich nicht zu Graaf'schen Follikeln umformten, von denen diese Bildungen ausgehen¹⁶⁾.

Um so evidenter sind die Uteruscarcinome auf ächt epithiale Bildungen zurückführbar. Ich habe eine ganze Reihe dieser Neubildungen zu untersuchen Gelegenheit gehabt, theils in Königsberg, theils in Breslau aus der Klinik von Betschler und später von Spiegelberg, theils durch die Freundlichkeit der Herren DDr. Methner und Langer. Die Häufigkeit des sog. Epithelialcarcinoms ist für den Uterus, namentlich unter der Form der cauliflower excrescence, seit langem bekannt. Ich kann behaupten, dass es kein primäres Carcinom am Uterus gibt, welches nicht von den drüsigen Bestandtheilen des Organs ausginge. An den Grenzen der carcinomatösen Neubildung des Collum uteri sieht man die Uterindrüsen vergrössert mit vielen Seitensprossen, die von der typischen Form der Drüsen des Cervicalkanals mehr oder weniger abweichen und theilweise grössere runde Ballen bilden. Wenn man bedenkt, dass am Halstheil des Uterus, wo die Carcinome fast ausschliesslich gefunden werden, die Schleimhaut tiefe Buchten und Falten hat, von denen die drüsigen Einsenkungen ausgehen, so kann es nicht Wunder nehmen, dass man so wenig Gelegenheit findet, bei Quer- oder Längsschnitten den directen Zusammenhang der carcinomatösen Körper mit den Drüsenmündungen aufzudecken. Auch Cornil, der sonst

¹⁶⁾ Uebrigens sind, wie mich neuere Untersuchungen lehren, auch abgesehen von den Pflüger'schen Schläuchen und fertigen Graaf'schen Follikeln, an und in den Ovarien ächt epithiale Elemente in ausreichender Weise vorhanden, von denen carcinomatöse Neubildungen ihren Ausgang nehmen können. Zunächst finde ich auch bei älteren Frauen von 30 — 40 Jahren die freie Oberfläche des Ovariums von einem regelmässigen, kurzzelligen Cylinderepithel überzogen. Dann besteht, so viel ich sehe, der zierlich gefaltete äussere Theil der Corpora lutea aus umgewandeltem Follikelepithel, nicht, wie man neuerdings vielfach angenommen hat, aus den Elementen der Theca interna. Ich hoffe darüber bald weitere Mittheilungen machen zu können.

so trefflich beobachtete, ist es nicht gelungen, hier zum Ziele zu kommen, vgl. Robins Journal, 1864, p. 638, 639. — Hält man sich an die Grenzen der Neoplasmen, so gewinnt man bei einiger Ausdauer jedoch leicht eine Anzahl von Präparaten, die unzweifelhaft den Zusammenhang regellos gebauter carcinomatöser Körper mit ächten drüsigen Gebilden darthun; ich habe deren eines besessen, wo die äussere Mündung einer Drüse noch erhalten war, deren unteres Ende mit mehreren Seitensprossen in grosse epitheliale Zellenhaufen überging. Im Ganzen sind die carcinomatösen Körper des Uterus umfangreicher als an irgend einem anderen Orte, so dass sie bis zu beinahe erbsengrossen gelblichen Massen anwachsen. Die epithelialen Zellen selbst sind rundlich oder pflasterförmig, mitunter auch cylindrisch. Bei ausgeprägten Carcinomen, wo der drüsige Typus ganz verloren gegangen war, habe ich fast nur grosse rundliche Zellen angetroffen, selbst da, wo im normalen Zustand cylindrische Zellen vorhanden sind. Meist sind die carcinomatösen Körper des Uterus in ein rein bindegewebiges Stroma eingebettet. Cornil fand, was ich ebenfalls bestätigen kann, dieselben mitten zwischen den glatten Muskelfasern. Ich konnte einen Fall notiren, bei welchem das Stromagewebe einen ächt myxomatösen Charakter angenommen hatte, und der somit als Myxo-Carcinoma zu bezeichnen wäre. Zuweilen habe ich in weichen, rasch wachsenden Krebsgeschwülsten auch eine sarcomatöse Grundsubstanz an einzelnen Stellen aufgefunden.

Die äussere Haut, deren Carcinome uns in dem Werke von Thiersch so trefflich dargestellt sind, bietet Gelegenheit zu den überzeugendsten Beobachtungen der epithelialen Entwicklung der Carcinome. Obgleich ich fast in allen Stücken Thiersch beitreten kann, dürfte es nicht überflüssig erscheinen, hier noch einmal eine kurze Schilderung der Entwicklung der Hautcarcinome zu geben, sei es auch, um lediglich die Resultate von Thiersch zu bestätigen, denn bei der Wichtigkeit der Sache kann es immer nur förderlich sein, wenn nach eigenen Forschungen, auf Grund verschiedener Methoden eine erneute Darstellung gegeben wird. So viel ich sehe, können die meisten epithelialen Hautgebilde, das Rete Malpighii, die Talgdrüsen und die Haarbälge nach Art eines Carcinoms eine Neubildung erzeugen. Von den Schweiß-

drüsen habe ich nur einmal eine Neoplasie gesehen, jedoch mit durchaus adenoidem Charakter; die neugebildeten Drüsenknäuel hatten sämmtlich normale Formen und standen durch Ausführungsgänge in gewöhnlicher Art mit der Oberfläche in Verbindung¹⁷⁾. Es ist jedoch bekannt, dass Verneuil, Lotzbeck, Böckel u. A. mehrere Fälle von ächtem Carcinom, das von den Schweißdrüsen ausging, beschrieben haben. Vgl. auch die Abbildung bei Förster, Atlas, Taf. 23, Fig. 4. Desto häufiger habe ich sowohl in Königsberg aus den Kliniken von Wagner (Lippenkrebs), Jacobson (vom Augenlid), Bürow, (Wangenhaut) als auch hier aus der Middeldorpf'schen Klinik, (Lippen, Fussrücken) von Prof. Förster, (Stirn, Augenlid) Dr. Paul aus dem Kloster der barmh. Brüder (zahlreiche Lippenkrebsen) und von Methner aus dem Diakonissenhause Bethanien Hautcarcinome bekommen, deren Ursprung von den genannten epithelialen Gebilden evident zur Anschauung zu bringen war.

Die Carcinome der äussern Haut haben einen sehr verschiedenen Habitus, je nachdem eins oder das andere der epithelialen Gebilde vorzugsweise betheiligt ist. Vor allem fällt der Unterschied in die Augen, der zwischen den von Thiersch als flache und tiefgreifende Epithelialkrebs bezeichneten Neubildungen besteht. Die tiefgreifenden Hautcarcinome bilden Hirsekorn- bis Wallnussgrosse Knoten, die anscheinend sich in der Tiefe des Cutisgewebes oder in der Unterhaut entwickelt haben und die bei der Ulceration tiefe und umfangreiche Zerstörungen hinterlassen. Untersucht man die Knoten genauer, so kann man bei den meisten constatiren, dass sie von den Talgdrüsen und — freilich seltener — von den Haarbälgen ihren Ursprung genommen haben.

¹⁷⁾ Mit Bezug auf die Angaben Virchow's, Onkologie, Bd. III., Angiome p. 411 bemerke ich, dass keineswegs der grösste Theil des Tumors, der nach der freundlichen Mittheilungen des Herrn Dr. Steuer vor der Exstirpation die Grösse einer Kirsche hatte und einem Naevus vasculosus glich (Ellbogenhaut eines Kindes), aus Schweißdrüsen bestand. Die mikroskopische Untersuchung zeigte eine der Cutis ähnliche bindegewebige Grundlage mit zahlreichen weiter Gefässen unbestimmten Charakters; daneben Schweißdrüsen in einer Zah und Grösse, wie sie etwa der Achselhöhle zukommen. Die Geschwulst müsst also als Neubildung von Cutissubstanz mit besonderer Betheiligung der Gefässen und Schweißdrüsen bezeichnet werden.

An den Rändern der Geschwulst sieht man die Talgdrüsen vergrössert und mit mehreren, tief nach unten greifenden Sprossen versehen; die normale Talgproduction in ihnen hört auf, und sie erscheinen mit epithelialen, eckig-rundlichen Zellen vollgepropft, die keine Fettmetamorphose zeigen und sich in Carmin lebhaft roth färben. Weiter zur Mitte des Knotens hin haben sich aus diesen noch drüsähnlichen Wucherungen grosse epitheliale Zellennester erzeugt, die in den wunderlichsten Formen durch Seiten-sprossen um sich wachsen und epitheliale Ausläufer überall hin vorstrecken. Damit hört der drüsige Typus auf, und das ächte Carcinom ist charakterisiert. Sehr selten sind nach meinen Beobachtungen die Talgdrüsen allein bei diesen Wucherungen betheiligt; sobald wir in einer solchen Neubildung den ächt carcinomatösen Charakter, die Unregelmässigkeit und Schrankenlosigkeit der epithelialen Wucherung und das Aufhören des normalen drüsigen Typus erkennen, finden wir auch, dass die benachbarten epithelialen Gebilde an der Wucherung theilnehmen. Namentlich sind es die tiefern, interpapillären Lagen des Rete Malpighii, welche mit zapfenförmig vordringenden Massen continuirlich in die Cutis sich einschieben. Anfangs imitiren diese Zellenzapfen nicht selten noch das Aussehen junger, in der Neubildung begriffener Hautdrüsen, doch lassen sich auf umfangreicheren Schnitten grössere epitheliale, tiefeingewachsene Cylinder erkennen, denen jede bestimmte typische Form abgeht. An der Grenze der epithelialen Wucherungen gegen das Bindegewebe sehe ich fast immer eine Schicht ganz kurz cylindrischer Zellen, durch die eine ziemlich scharfe Grenzlinie erzeugt wird, wenigstens so lange die epithelialen Massen langsamer wachsen. Bei sehr üppig wuchernden Neoplasmen hört auch diese genauere Grenzbestimmung an den meisten Orten auf. Da durchbricht vielfach die epitheliale Wucherung die Demarcationslinie und es senken sich, wie ich das vorher bei den Carcinomen des Magens und der Brustdrüse beschrieben habe, namentlich in dem weicheren Bindegewebe längs der Gefässe oder in dem mehr lockeren Gewebe, welches die festeren Bindegewebsbündel der Cutis einscheidet, sehr lange, schmale Zellenzüge von epithelialem Charakter herab. Sehr klar wird das zur Anschauung gebracht, wenn das Bindegewebe der Umgebung selber noch nicht in erhebliche zellige Wucherung versetzt ist.

Ich zweifle auch hier nicht daran, dass es Lymphbahnen sind, denen das Carcinom folgt, die ersten Anfänge zur Metastase.

Aehnlich wie von den Talgdrüsen und dem Rete Malpighii, gehen auch von den Haarbälgen Wucherungen aus; so weit ich gesehen habe, jedoch viel seltener. Hier sind es die sogenannten Wurzelscheiden, die Epidermis des Haarbalges, welche die proliferirenden Zellen liefern: es kommen kleine sprossenartige Auswüchse am Haarbalg hervor, die sich nach und nach weiter ausdehnen und zu unregelmässigen epithelialen Körpern heranwachsen. Die Haare sah ich in solchen Haarbälgen vielfach verkümmert und nach oben geschoben, wie im Ausfallen begriffen¹⁷⁾.

Beim flachgreifenden Epithelialkrebs der Haut, zu dem ich auch das sog. Ulcus rodens mit Thiersch rechne, ist es namentlich die tiefere Schicht der Malpighiischen Epidermislage, welche wuchert, dabei aber nur sehr wenig in die Tiefe vorrückt, bevor sie in ulcerativen Zerfall übergeht. Jedoch sah ich auch hier die Talgdrüsen mitbeheiligt, wie denn zwischen der flachen und tiefen Form alle möglichen Uebergänge vorkommen. Mir scheint die flache Form des Hautcarcinoms seltener zu sein.

Die gewöhnlichste Veränderung der carcinomatösen Körper bei Hautkrebsen besteht nächst dem fettigen und ulcerativen Zerfall der Zellen in der Bildung der bekannten concentrischen Körper, d. h. in der Verhornung eines Theils der Carcinomzellen. Man wird es mir gern erlassen, diese Körper, Globes épidermiques Lebert's, hier noch näher zu beschreiben; aber ich muss besonders auf dieselben aufmerksam machen, da sie wiederum zeigen, wie die epithelialen Zellen der Carcinome, abgesehen von der Fettdegeneration, die ihnen fast Norm ist, nach den verschiedenen Standorten gern diejenigen Metamorphosen durchmachen, welche auch die normalen Epithelien dort eingehen. Diese Verhornung geht manchmal so weit, dass die „Hornkörper“, wie man sie passend nennen könnte, fast das ganze Carcinom ausmachen und so die von Virchow benannte Perlgeschwulst, das Cholesteatom, entsteht, für welches ich nunmehr den Namen „Carcinoma

¹⁸⁾ So viel ich weiss, ist Führer der erste gewesen, der auf diese Veränderungen aufmerksam gemacht hat, vergl. Deutsche Klinik 1851, No. 34 und dieses Archiv Bd. IV. p. 584: „Notiz über Degeneration der Haare und Haarzwiebeln.“

keratoïdes," ganz analog dem Namen „Carcinoma colloides“ vorschlage. Von diesem, fast ganz aus concentrisch geschichteten Epidermiszellen bestehenden Tumor bis zu dem vereinzelten Auftreten der Hornkörper gibt es zahlreiche Uebergänge, von welchen mir eine ganze Reihe von Beobachtungen zu Gebote steht.

Die Beteiligung des Bindegewebes an dem Aufbau der Hautcarcinome betreffend, kann ich mich meist auf das früher Gesagte beziehen. Allerdings vermisste ich hier sehr häufig die „einleitende“ Bindegewebswucherung in der entfernteren Umgebung der Knoten, doch habe ich auch einigemal bei Lippenkrebsen mächtige Bindegewebsinduration um die Knoten herum gefunden, die offenbar ältern Datums waren. Immer aber finde ich die beschriebene kleinzelige bindegewebige Vegetation dicht um die wuchernden Talgdrüsen, Haarbälge und um die nach der Tiefe vordringenden Zapfen des Rete Malpighii. Später kann unter Umständen die Bindegewebsneubildung zu zottigen und papillären Wucherungen Veranlassung geben, die auf der freien Fläche hervorragen oder in präformirte Hohlräume hineinwachsen. Die Blumenkohlgewächse des Uterus und die Zottenkrebs der Blase gehören ebenfalls in diese Categorie. Gewöhnlich findet man diese excessive Bindegewebswucherung erst bei ulcerirenden Carcinomen. Die Bindegewebszotten, in Form üppig wuchernden Granulationsgewebes, dringen dann durch die zerfallenen Epidermismassen nach oben vor, dort mischt sich ihre junge Eiterzellenproduction mit den zerfallenden epithelialen Zellen und bildet so die jauchig-eitrige Absonderung der Krebsgeschwüre. Wenn Sick, l. c. pr., von einer Eiterproduction aus Krebszellen gesprochen hat, so lässt sich von vornherein Nichts dagegen einwenden, zumal wir durch Buhl, Remak und Rindfleisch hinreichende Kenntnisse von der epithelialen Eiterung besitzen; ich glaube indessen nach meinen Beobachtungen dieser Eiterproduction aus Krebszellen keinen besonderen Werth beilegen zu dürfen. Die Krebszellen, welche einmal die eiternde Oberfläche eines Krebsgeschwürs erreicht haben, tragen immer Zeichen von Fettmetamorphose oder einfachem körnigen Zerfall an sich; sie sind in der Regel todt und produciren nichts mehr. Die lebendigen Krebszellen liegen an den am meisten vorgeschobenen Spitzen der epithelialen Wucherung; dort pflanzen sie sich, so viel ich beobachten konnte, nach Art der endogenen

Zellenzeugung durch Kerntheilung fort; um die Theilkerne gruppiren sich Protoplasmaportionen. Eine ächte Zellentheilung, so dass auf dem Wege der Einschnürung des Protoplasmas, des Kerns und schliesslich des Kernkörperchens, oder in umgekehrter Reihenfolge, aus einer Zelle zwei entstanden, habe ich bisher beim Carcinom nicht mit Sicherheit beobachten können. Häufig hingegen sah ich in vollkommen normal beschaffenen Zellen 2, 3 bis 4 Kerne, zuweilen auch in solchen Zellen das Protoplasma dunkler gekörnt und etwas vermehrt, so dass ich daraus den Schluss auf den Vorgang einer endogenen Zellenzeugung gezogen habe.

Von anderen Organen, namentlich Gehirn, Schilddrüse, Oesophagus, Lungen, Harnblase, Nasenhöhle sind mir nur vereinzelte Fälle primären Carcinoms zur Untersuchung gekommen. Die epitheliale Zellenform und Anordnung konnte ich leicht überall in derselben Weise constatiren wie in den vorhin besprochenen Fällen. Ich darf auch wohl erwähnen, dass ich nirgendswo sichere Spuren einer Entwicklung der Carcinom-Zellen aus Bindegewebe vorfinden konnte; auf der andern Seite ist es mir bis jetzt ebenso wenig gelungen, einen für mich überzeugenden Nachweis der epithelialen Entwicklung der Carcinome bei diesen Organen zu liefern.

Ein ernster Einwurf gegen die rein epitheliale Entwicklung der Carcinome liegt in dem Umstande, dass bekanntlich von competenten Autoren eine Menge Fälle von primären Carcinomen solcher Organe mitgetheilt sind, die nach unserm bisherigen Wissen außer allem Zusammenhange mit ächten Epithelien stehen. Eine flüchtige Durchsicht des Förster'schen Handbuchs lehrt uns primäre Carcinome der Lymphdrüsen, der Knochen, der Milz, der Gefässe, des Peritoneums und anderer Organe kennen, in deren Zusammensetzung niemals Abkömmlinge der beiden epithelialen Keimblätter eingehen. Ich habe natürlich meine besondere Aufmerksamkeit auf diesen Punct gerichtet; denn wenn es wirklich ein primäres Carcinom dort gäbe, also eine Geschwulst, die sich ganz so wie die vorhin beschriebenen aus epithelialen, in rundlichen carcinomatösen Körpern angeordneten Zellen zusammensetzt, dann fiele natürlich die von mir hier vertretene Lehre von dem ausschliesslich epithelialen Ursprunge der carcinomatösen Neubildungen von selbst.

Aber die Sache steht noch nicht so schlimm. So weit ich die Literatur kenne, habe ich keinen unantastbaren Fall vorgefunden; genauere Nachweise darüber gedenke ich später noch zu geben. Ich selbst habe bisher noch keinen Fall eines primären Carcinoms der genannten Organe beobachtet, obgleich ich oft primäre Tumoren dieser Lokalitäten mit der Diagnose: „Carcinom“ untersuchen konnte; ich habe dann aber niemals etwas anderes als exquisite Sarkome, meist Mischformen von Rund- und Spindelzellen-Sarkomen, angetroffen. Solche Sarcome können beim ersten Blick auch den Mikroskopiker täuschen. Nicht selten sieht man da die runden Zellen von Spindelzellenzügen umkreist und das mitunter in ziemlich regelmässiger Abwechslung, so dass fast ein alveolarer Habitus entsteht, und man wenigstens eine Mischgeschwulst vermutet. Die genauere Prüfung der feinsten Schnitte schützt hingegen sicher vor Verwechslung. Sarkome sind ächt bindegewebige Geschwülste; auch bei den zellenreichsten Formen sieht man die Zellen immer durch Ausläufer unter einander zusammenhängen, sie haben stets den Charakter gewebebildender Elemente und die Tendenz, Intercellularsubstanz zwischen sich auszuscheiden, wovon man Spuren stets finden wird. Dergleichen kommt bei den carcinomatösen Körpern nicht vor. Da platten sich die Zellen an einander ab, modelliren sich gegenseitig durch Druck, verbinden sich auch mit Zähnen und Zacken zu Riff- und Stachelzellenlagern, so dass sie zwar eng zusammenhängende Massen bilden, aber dabei niemals eine organische Verbindung unter einander eingehen.

Die älteren Angaben von primären Carcinomen rein bindegewebiger Organe sind entschieden unbrauchbar; damals hiess jede zellenreiche Geschwulst, wenn sie um sich griff und Metastasen machte, ohne weiteres Carcinom. Wir wissen jetzt, namentlich durch Virchow's Mittheilungen in seinem Geschwulstbuche, dass fast alle Neoplasmen, auch Fibrome, Lipome, Chondrome, nicht bloss lokal, sondern auch metastatisch recidiviren können. Die Idee, nach der anatomischen Untersuchung allein die Bösartigkeit oder Gutartigkeit eines Tumors prognosticiren zu können, müssen wir aufgeben; die Malignität einer Geschwulst hängt nicht allein von ihrem anatomischen Baue, sondern von sehr vielen Bedingungen, die zum Theil in der Lokalität ihrer Entwick-

lung, zum Theil in allgemeinen Verhältnissen des Patienten liegen, ab. Derselbe Tumor nach anatomischer Classification, der bei dem Einen durchaus gutartig bleibt, kann bei dem Andern in der malignesten Weise verlaufen. Wenn wir aber auch die ältern Angaben bei Seite lassen, so fallen doch in die Zeit nach Lebert's Untersuchungen über die fibroplastischen Gewächse, die wohl zuerst eine genauere Kenntniß der Sarkome anbahnten, noch eine Menge Angaben der bewährtesten Autoren, welche primäre Knochen-carcinome etc. zum Gegenstande haben. Möglichkeiten einer andern Erklärung, wie z. B. durch verirrte Epithelialkeime, durch Einschlüsse von Epithelien in Narben, die später abnorm zu wuchern beginnen, gibt es zwar viele, und ich mache in dieser Beziehung auf den interessanten Fall von Knochenkrebs aufmerksam, den Cornil in Robin's Journal, 1866, p. 277, mittheilt, wo seit 30 Jahren ein Fistelgang am Arm bestand, der mit Epithelium ausgekleidet war und bis zum Knochen führte, und dann später von der Stelle aus ein Knochen-carcinom sich entwickelte¹⁹⁾); jedoch kommt man durch solche Erklärungen ex post in der Sache nicht viel weiter. Es wird sich vor allem darum handeln, in Zukunft durch möglichst genaue Beobachtungen einen Entscheid in dieser schwierigen Frage herbeizuführen. Der Einzelne wird niemals in der Lage sein, über die dazu nöthige Fülle von Material zu gebieten; eben darum erschien es mir aber auch um so nothwendiger, den Gegenstand schon jetzt zur Sprache zu bringen.

Die sekundären, metastatischen Carcinome, deren Ausbruch in allen Organen, in allen Geweben, eine unläugbare Thatsache ist, erfordern nun natürlich auch eine andere Erklärung, als die frühere, wonach sie unter dem Einflusse einer allgemeinen Säfteerkrankung, der krebssigen Dyskrasie, sich ausbilden sollten. Diese Dyskrasie wurde entweder von vornherein als bestehend angenommen, oder sie sollte sich erst durch ein irgend-

¹⁹⁾ Auch der Fall einer prästernalen, mit Plaster- und Flimmerepithel ausgekleideten Cyste, welcher von Demoulin und Robin, s. des Letzteren Journal, 1867, p. 71, mitgetheilt ist, kann so erklärt werden. Die Geschwulst hatte sich nach einem Trauma, welches die Patientin als Säugling erlitten hatte, im Unterhautbindegewebe mitten vor dem Sternum entwickelt; wahrscheinlich waren Epithelreste in die Narbe eingeschlossen, die sich nachher weiter entwickelten.

wie entstandenes primäres Carcinom in Folge einer von da ausgehenden Infection der Säftemasse entwickeln. Ich halte die Annahme einer infectiösen Dyskrasie für durchaus unberechtigt. Wir haben Virchow viel zu danken, wenn er im Allgemeinen für den localen, auf örtlicher Irritation beruhenden Ursprung der Neubildungen in die Schranken getreten ist, s. z. B. Onkologie, Bd. I., p. 36ff., und eine Weiterverbreitung wo möglich überall auf directem Wege nachzuweisen sucht. Der directen Wege bieten sich zwei, einmal das Uebergreifen in der Continuität oder der Contiguität der Organe, und zweitens der Weg embolischer Verschleppung durch Lymphgefässe, Blutgefässe und vielleicht auch durch Drüsenausführungsgänge. Wo zwei Organe durch lockeres Bindegewebe mit einander verbunden sind, wie der Oesophagus mit der Aorta, die Harnblase mit dem Rectum, ist das Hinübergreifen der epithelialen Wucherung von dem einen auf das andere ohne Weiteres verständlich. Ueberall geht jedoch hier wie in den Organen selbst in dem verbindenden lockeren Bindegewebe eine kleinzellige interstitielle Wucherung mit der epithelialen Hand in Hand, und die Neubildung schafft sich so gleichsam erst das Gerüst, in welches sie ihre epithelialen Zellenmassen hineinlagern will. Aber auch auf nebeneinander liegende Organe, zwischen denen keine unmittelbare Verbindung besteht, findet eine directe Uebertragung der Carcinome statt, indessen immer erst nach vorhergehender Verwachsung durch junge bindegewebige Massen, so genannte Pseudomembranen.

Von viel grösserer Tragweite ist die embolische Verschleppung. Ich gebe hier vorläufig nur einige Thatsachen, welche für die Verbreitung der Carcinome durch Lymph- und Blutgefässe sprechen, und behalte mir weitere, namentlich experimentelle Belege für eine spätere Mittheilung vor. Zunächst komme ich auf die Beobachtungen zurück, welche ich fast bei allen Carcinomen machen konnte, dass man epithiale Zellen in langen spaltenähnlichen Bindegewebsräumen sieht, die von den eigentlichen Carcinomknoten aus sich weithin in das umgebende Gewebe erstrecken. Die Zellen unterschieden sich stets auf's deutlichste von den umgebenden Bindegewebskörperchen, und wurden mehrfach von mir in Continuität mit carcinomatösen Körpern gesehen, so dass sie nur als eine epithiale Einwanderung betrachtet werden

konnten. Die langgestreckte Form, der eigenthümliche Verlauf, den ich namentlich in der äussern Haut häufig den Blutgefässen entlang gehen sah, bestimmen mich, diese Gebilde für Lymphräume mit epithelialen Zellen gefüllt, zu halten. Ein hübsches Beispiel von Einwanderung epithelialer Zellen in Lymphräume verdanke ich einer freundlichen Mittheilung von Wyss: Bei Carcinom des Pylorus fanden sich in der angrenzenden Partie der Duodenalschleimhaut fast sämmtliche Chylusgefässe der Darmzotten mit epithelialen Zellen vollgepropft; viele hatten ihre gewöhnliche Grösse und schlanke Form beibehalten, andere waren durch die grosse Masse der offenbar in ihnen weiter gewucherten epithelialen Zellen oben sackförmig ausgedehnt. Daneben zogen von der Basis der Zotten aus durch die Mucosa, Submucosa und Muscularis des Duodenums zahlreiche Strassen epithelialer Zellen, die theilweise mit dem bekannten Verlauf der Lymphgefässe in der Darmwand die frappanteste Aehnlichkeit hatten. Ich habe bei Wyss eine Anzahl ausgezeichneter Präparate eingesehen, und auch selbst von einem mir gütigst überlassenen Stück des Duodenums viele Schnitte machen können, die alle dasselbe Resultat ergaben.

Von einigem Werthe erscheinen mir mehrere Beobachtungen allgemeiner Krebsentwicklung im Peritoneum; einen dieser Fälle lasse ich ausführlicher hier folgen:

Protokoll No. 50 vom Jahre 1867. Krankenhaus der barmh. Brüder, 2. Mai.
Joh. Leissner, 50 Jahre. Obduction 30 h. p. m. Carcinoma ventriculi retrahens; — Carcinoma miliare lymphaticum peritonei; — Ascites.

(Befund der Abdominalhöhle.) Bei Eröffnung des Abdomens quillt dünnflüssiges, leicht opakes, blassgelbes Serum in reichlicher Menge hervor (circa 40 Litres), Reaction schwach alkalisch; schäumt stark beim Schütteln; Albuminproben geben einen starken Eiweissgehalt; sowohl spontan als auch auf Zusatz von Blut und frischem Eiter setzt die Flüssigkeit in kurzer Zeit ein feinflockiges aus Fibrinfäden bestehendes Gerinnsel ab. Unter dem Mikroskope finden sich viel farblose, kernhaltige runde Zellen (Lymphkörperchen). Das Peritoneum ist in seiner ganzen Ausdehnung, sowohl im visceralen als im parietalen Anteil verdickt, besonders aber an der unteren Zwerchfellfläche, im Lig. suspens. hepat., in der Regio iliaca und in der Excavatio recto-vesicalis. Ueberall finden sich kleine, hirsekorn- bis linsengroße, flachrundliche Knötchen von weißer Farbe, undurchscheinend und ziemlich derb. An den genannten Orten, vor Allem aber an der unteren Zwerchfellfläche, confluieren sie zu silbergroschen- bis thalergrößen flachen Plaques von unregelmässiger Begrenzung. Am meisten isolirt sind sie auf der Serosa des Dünndarms, jedoch auch dort sehr zahlreich, ungefähr 2—3 auf den Quadratcentimeter.

Im Ligam. suspens. hepatis, der Excavatio recto-vesicalis und auf der unteren Zwerchfellfläche ist kaum eine Stelle frei. Auf der Darmserosa, so wie am Diaphragma erkennt man an sehr vielen Orten die mit einer ähnlichen undurchscheinenden weissen Masse gefüllten Lymphgefässe, die mitunter radiär von einem Knoten ausstrahlen und mit anderen, gleichfalls gefüllten Gefässen in netzförmiger Weise anastomosiren. Auch auf der Pleurafläche des Diaphragma sind derartige neoplastische Lymphgefäßinjectionen zu erkennen; es gelang jedoch nicht, dieselben in die intrathoracischen Stämme, namentlich den Ductus thorac., zu verfolgen.

Das grosse Netz ist bis auf ein 3 Cm. breites Stück, was vom Colon transversum aus vor dem Magen und unteren Leberrande sich hererstreckt, verkürzt und verdickt, so dass es wie eingerollt erscheint. Durch viele in seiner hypertrophen Bindegewebsgrundlage eingebettete runderliche, erbsen- bis kirschgrosse ziemlich derbe Fettmassen bekommt es eine durchweg knollige Oberfläche, so dass es wie mit Carcinomknöten durchsetzt erscheint. Sämtliche Mesenterien sind in derselben Weise im höchsten Grade verkürzt; der Dünndarm erscheint dadurch in sehr enge Schlingen aufgerollt und liegt fast unbeweglich mitten im Bauchraum, quer vor der Wirbelsäule; dessgleichen sind die Milz und der Magen sehr wenig mobil. Die Mesenterialdrüsen und die retroperitonealen Lymphdrüsen sind alle mässig geschweltt, von ziemlich derber Beschaffenheit und wenig feuchter, homogener Schnittfläche; die grösseren Lymphgefässe im Abdomen zeigen sich nicht gefüllt.

An der kleinen Curvatur fand sich das bereits p. 490 beschriebene in Vernarbung begriffene Carcinom.

Hier kann nach der makroskopischen Beobachtung kein Zweifel sein, dass es sich um eine Verbreitung des Carcinoms durch die Lymphwege des Peritoneums, wahrscheinlich vom Magen aus, handelt. Die mikroskopische Untersuchung stützt diese Annahme in jeder Weise. Zunächst fanden sich in den kleinen weisslichen, Lymphgefässen ähnlichen Strassen zahlreiche epitheliale Zellen neben körnigen geronnenen Faserstoffmassen. Die kleineren Knoten bestanden zum grössten Theil aus einer Wucherung von lymphatischen Zellen, ganz wie in einem adenoiden Gewebe; zwischen diesen liegen zerstreut, jedoch so, dass man eine gewisse gangartige Anordnung nicht erkennen kann, grosse epitheliale Zellen, die sich ohne alle Mühe immer von den Lymphkörperchen unterscheiden liessen. Es liegen also in diesen sekundären Carcinomknoten der serösen Häute, wie ich das noch bei mehreren anderen Fällen constatiren konnte, die epithelialen Zellen in einem lymphatischen, (adenoiden) Gerüst; ich möchte daher für diese Form den Namen „Carcinoma lymphaticum“ vorschlagen²⁰⁾.

²⁰⁾ Virchow, Onkologie, Bd. I. p. 78, gibt an, dass man bei diesen kleinen

Nicht anders ist es mit den carcinomatös infiltrirten Lymphdrüsen; die epithelialen Massen sondern sich stets streng von dem lymphatischen Parenchym, das in manchen Fällen ganz zu Grunde geht und einem gewöhnlichen fibrillären Bindegewebe Platz macht.

Die Verbreitung carcinomatöser Zellen durch die Lymphbahnen ist übrigens eine von vielen Seiten beobachtete Thatsache; ich verweise unter andern auf die Bemerkungen von Lebert, *Traité des malad. cancer.* Paris, 1851, p. 76; Erichsen, dieses Archiv, 21. Band, 1861, p. 465; Klinger, ibid. Bd. 12, 1857, p. 538; Cornil, Robins Journal 1864, p. 634; Virchow in seiner Onkologie, Bd. I., Allgem. Theil (Abbildung eines lymphatischen Carcinoms der Pleura). Ich verfehle nicht, noch besonders darauf aufmerksam zu machen, dass, wie die erwähnte Beobachtung des Carcinoms der Chylusgefässe in den Darmzotten lehrt, die epithelialen Zellen sich auch der Richtung des Lymphstroms entgegen weiterverbreiten können.

Aeltere Beobachtungen von Verbreitung der Carcinome durch die Blutgefässe, namentlich von Cruveilhier und Carswell, sind von Puchelt in seinen Krankheiten des Venensystems zusammengestellt; neuere Fälle führen Liebermeister und Späth an, s. dieses Arch., 35. Bd., 1866, p. 432. In dem dort von Späth mitgetheilten Fall entscheidet sich Liebermeister dafür, dass das Carcinom, welches fast sämmtliche Verzweigungen der Pfortader ausfüllte, vom Magen aus hineingewachsen sei; dabei musste die Neubildung sowohl mit, als gegen den Blutstrom weiter fortgepflanzt worden sein, eine Thatsache, die für die Erklärung mancher secundärer Carcinome von der grössten Wichtigkeit ist. Die von Virchow, Arch. I., p. 112, angeführten 6 Beobachtungen von Venenkrebs, welche er damals geneigt war, aus einer directen Metamorphose der Blutgerinnsel abzuleiten, gehören jedenfalls auch

Krebsknoten seröser Häute in vielen Fällen nur einfach bindegewebige Knoten ohne alle specifische Bestandtheile fände. Bis jetzt habe ich dergleichen nicht gesehen, halte ihr Vorkommen aber für wohl vereinbar mit der von mir vertretenen Ansicht; denn es ist denkbar, dass die transportirten epithelialen Zellen, nachdem sie das benachbarte Bindegewebe zu Wucherungen veranlasst haben, zu Grunde gehen; dann findet man später nur den einfach indurativen Knoten.

hierher. Ich habe neuerdings an einer mir von der Breslauer medicinischen Klinik zugekommenen Leber eine ganz gleiche Beobachtung machen können, wie sie von Naunyn, l. c., beschrieben wurde. Die Leber enthielt eine grosse Anzahl kleiner, unregelmässig geformter Heerde, daneben einzelne grössere Knoten vom Aussehen gewöhnlicher Carcinommassen. Ausserdem bestand Magencarcinom am Pylorus. Das Mikroskop zeigte fast in jedem Schnitte die embolischen Krebszellenmassen in den Pfortaderästen. Die Zellen waren vollständig frisch ohne eine Spur regressiver Metamorphosen, viele mit mehreren Kernen. An manchen Orten sah man die Pfortaderzweige enorm durch die angehäuften Zellennmassen erweitert; dann fanden sich auch Stellen, wo die epithelialen Zellen die Gefässwand durchsetzten und in das begleitende Bindegewebe hineingewuchert waren bis zwischen die Leberzellenreihen. Dieser Fall beweist namentlich, dass die fortgeschwemmbten zelligen Elemente im Stande sind, selbständig weiter zu wachsen.

Ich halte nun diese directe Fortpflanzung des Carcinoms, sei es auf dem Wege der Ueberwucherung oder durch Embolie, für die einzige Entstehungsweise der secundären Carcinome, und trete damit der von den meisten neueren Autoren verfochtenen Ansicht entgegen, welche eine infectiöse Einwirkung der Carcinome auf das umgebende Bindegewebe annimmt, vermöge der nun die Bindegewebzellen zu einer heteroplastischen Wucherung und Umwandlung in epitheliale Zellen den Anreiz erhielten. Virchow hat besonders die infectiöse Einwirkung losgelöster Carcinompartikel vertreten. Er gibt zwar, Onkologie, p. 52ff., Bd. I., die Uebertragung morphologischer Gewebspartikel durch Lymph- und Blutgefässe, so wie durch directes „Aussäen“ (z. B. von einem Magencarcinom auf das Peritoneum) zu und bringt dafür selbst mehrere ausgezeichnete Beispiele vor, indessen heisst es, p. 55, l. c., „Das kann man durch die Beobachtung sicher feststellen, dass nicht etwa ein solches ausgestreutes Zellensemimum aus sich selbst die neuen Geschwülste hervorbringt, dass nicht etwa die neuen Knoten aus den versetzten Zellen selbst hervorwachsen, sondern dass an Ort und Stelle wieder die vorhandenen Gewebe erkranken und aus ihnen erst durch örtliche Wucherung die sogenannten Metastasen, die Tochterknoten erzeugt werden. Es handelt sich also immer um eine Infection, die von dem abgelösten

Theil auf das neue Gewebe ausgeübt wird und selbst die Dissemination durch Geschwulstelemente führt uns auf die Nothwendigkeit, diese Elemente nur als Träger und Erzeuger eines Ansteckungsstoffes zu betrachten, der seinerseits nicht an die Elemente gebunden ist.“²¹⁾ Wie vorhin erwähnt, kann ich mich nicht für diese Infectionstheorie erklären. Bei der Wichtigkeit der Sache mögen hier noch kurz die Gründe besprochen werden, welche meine Anschauung unterstützen: Zunächst steht und fällt die Auffassung von Thiersch und mir mit der Frage, ob unter normalen Verhältnissen ächte Epithelien aus Bindegewebe sich entwickeln, was vielfach, in neuester Zeit namentlich wieder von Rindfleisch in seiner „pathologischen Gewebelehre“ behauptet worden ist. Grade im Anschluss an die Frage von der Entwicklung der Carcinome habe ich bei Narbenbildungen und bei Neubildungen nach der Entwicklung der Epithelien gesucht, dasselbe aber stets nur von dem bereits vorhandenen Epithel ausgehen sehen. Es bleibt abzuwarten, ob J. Arnold's weitere Untersuchungen ihn zu demselben Resultate führen werden, welches er „Berliner medic. Centralblatt, 1867, Nr. 9,“ vorläufig mitgetheilt hat, und wonach bei gründlicher Entfernung des Epithels des harten Gaumens während der Ueberhautung der Narbe auch isolirte Epithelinseln direct auf dem jungen Granulationsgewebe sich bilden sollen. Namentlich bei meinen Untersuchungen über die Zahnenwicklung, welche bei dem Ineinandergreifen der Schmelz- und Zahnbildung einen sehr günstigen Boden für derlei Beobachtungen abgibt, habe ich diese Aufgabe mir besonders gestellt, immer aber ein negatives Resultat erhalten. In den letzten beiden Jahren habe ich 8 von Spiegelberg und 1 von Methner exstirpirte Ovarialkystome zu untersuchen Gelegenheit gehabt und grade bei diesen rasch wachsenden

²¹⁾ Besonders werthvoll für die Infectionstheorie und auch in diesem Sinne als beweisend ausdrücklich aufgefasst ist der jüngst von Friedreich, dieses Arch. Bd. 36. p. 465, „Krebsmetastase auf den Fötus“ mitgetheilte Fall. Ich kann hier unmöglich alle Bedenken ausführlich erörtern, welche der Friedreich'schen Deutung mir entgegenzustehen scheinen, doch möchte ich fragen, ob die Placenta, die wahrscheinlich 6 Tage vor der Obduction der Mutter und des Kindes untersucht wurde, genau ad hoc durchforscht worden ist. Im Bericht steht, dass an der Placenta keine krankhafte Veränderung bemerkt worden sei.

Tumoren besonders auf die Entwicklung des Epithels geachtet, zumal Wilson Fox angibt, dass letzteres sich aus dem unterliegenden Bindegewebsstratum erzeuge. Ich konnte niemals etwas derartiges sehen; je dünner und übersichtlicher die Schnitte waren, desto mehr schwanden die Illusionen von einer etwaigen Entwicklung des Epithels aus Bindegewebzellen. Wie ich bereits früher angegeben habe, lässt sich beim Carcinom überall die bindegewebige von der epithelialen Wucherung scheiden, selbst beim Carcinoma lymphaticum, wo der Zellenreichtum des Stroma's und die spärlich liegenden epithelialen Zellen noch am meisten ein Vermischen der Formen zu begünstigen scheinen.

Es ist hier nötig, näher auf die Angaben von Klebs, dieses Archiv, 38. Bd., p. 202 ff., so wie auf die jüngst erschienene Arbeit von Otto Weber, ibid., Bd. 39, p. 254, einzugehen. Klebs fand in den periacinösen zelligen Bindegewebswucherungen bei einem Lippenkrebs (Cancroid) Uebergänge zwischen einfach lymphoiden Zellen und solchen, die einen epithelialen Charakter trugen; letztere lagen vornehmlich an den Stellen, wo auch, von den Haarbälgen aus, die epithiale Wucherung am meisten vorgedrückt war, so z. B. auch in der Haarpapille. Nun können also offenbar zwei Möglichkeiten, wie Klebs zeigt, vorliegen: entweder sind die epithelialen Zellen eingewandert in das Bindegewebe, oder sie sind durch Infection, vom Epithel aus, in die heterologen epithelialen Formen metamorphosirt worden. Klebs entschied sich für die infectiöse Umwandlung, namentlich desshalb, weil man immer eine scharfe Grenzlinie zwischen der Epithelwucherung und der Bindegewebsinfiltration sähe, also keine Einwanderung zugelassen werden könne. Mir scheint dieser Umstand gerade für die von mir vertretene Auffassung günstig zu sein. Haben die Epithelzellen und die Stromazellen in der That eine scharfe Grenze zwischen sich, so sind sie eben verschieden und Uebergangsformen der letztern zu epithelialen Zellen können unmöglich so deutlich ausgeprägt sein, wie Klebs es meint. Freilich, sollte man denken, müsste eine scharfe Grenze entstehen, wenn, wie gewöhnlich, die Grenzlage der epithelialen Wucherungen cylindrische Zellen besitzt; aber dann ist die Grenze immer nur scharf gegen das Stroma hin, mag das letztere auch noch so zellenreich sein, niemals gegen die centralen Lagen des Cancroidzapfens,

in dem doch die Zellen auch immer andere Formen haben. Epithel gegen Epithel macht keine scharfe Grenze; wo eine solche zu sehen ist, beruht sie sicherlich auf tiefer greifenden Unterschieden. Eine structurlose, umhüllende Haut, wodurch die Grenzlinie hergestellt würde, ist bei den Cancroidzapfen auch nicht vorhanden, wenigstens ist es bis jetzt Niemanden gelungen, eine solche zu isoliren. Ich glaube also nicht, dass in den von Klebs beschriebenen Fällen eine so vollständige Gleichheit des Typus in beiden Zellenwucherungen vorgelegen haben kann, der dazu berechtigte, nun beide zu identificiren und zu sagen, dass sich aus dem Bindegewebe epitheliale Zellen entwickelt hätten, denn sonst hätte, so scheint es mir, keine so deutliche Grenzlinie gefunden werden dürfen. Klebs gibt fernerhin an, dass die Bindegewebsszellen in horizontalen Schichten, je näher nach den gewucherten Epithelmassen hin, desto entschiedenere epitheliale Formen gezeigt hätten, und deutet diesen Befund zu Gunsten der Infectionstheorie. Ich meine, dass diese Deutung nicht zulässig sein kann, denn da die epithelialen Cancroidzapfen rundliche Massen bilden, so hätten die von da aus zu epithelialer Transformation gebrachten Bindegewebsszellen nicht in horizontalen Schichten, sondern in concentrisch gelagerten Kugelschichten allmähliche Abstufungen zwischen dem epithelialen und bindegewebigen Typus zeigen müssen, um im Sinne der Infectionstheorie verwendet werden zu können.

C. O. Weber vermisst, p. 268 l. c., ein Reagens, was zur Unterscheidung genuiner Epithelzellen und Bindegewebsszellen dienen könnte. Für ein entscheidendes Kriterium halte ich gewisse chemische Umwandlungen, die die ächten Epithelzellen erleiden, z. B. die hornige Umbildung, die den Bindegewebsszellen nie zukommt. Ich habe niemals gesehen, dass innerhalb der Bindegewebswucherungen derartige keratoide Körper vorkommen, die man jedoch, wie auch Cornil nachgewiesen hat, nicht allein bei den sogenannten Epithelialkrebsen, sondern auch bei den medullaren Carcinomen zuweilen findet. An diese und ähnliche Umformungen wird man sich zu halten haben; deren genauere Beobachtung kann noch manche Aufschlüsse geben. Weber hat eine Entwicklung von epithelialen Zellen aus den Muskelkörperchen beschrieben und abgebildet, s. Taf. V. l. c. Ich habe bereits vorhin, s. Anmerkung

zu p. 474, erwähnt, dass ich bei Carcinomen diese Muskelzellen-production angetroffen habe, dieselbe aber in Form und Anordnung niemals specifisch fand; es geht das auch aus den Weber'schen Abbildungen nicht hervor. Die Muskelzellen haben, wie ich das bei Gelegenheit meiner Arbeit über die typhösen Wucherungen derselben hervor hob, bereits an und für sich in Grösse und Form etwas, das an manche Epithelialzellen erinnert; auch Zenker hat diese Aehnlichkeit erwähnt. Aber es werden aus den Muskelzellen niemals epitheliale Formationen, drüsähnliche carcinomatöse Körper, hornde Massen, oder gar talgige oder haarige Bildungen hervorgehen, mit einem Worte, sie entwickeln sich nie zu Epithelzellen. Frappant ist allerdings Weber's Angabe von Stachel- oder Riffzellen unter den Muskelzellenwucherungen. Zwar ist die Abbildung, Taf. V., Fig. 9, l. c, nicht gerade sehr vertrauenerweckend, dass man es mit ächten epithelialen Riffzellen zu thun habe; allein ich mag nicht ohne Weiteres an der Richtigkeit der Angaben eines Beobachters wie Weber zweifeln. Dennoch muss ich mir vorbehalten, bis ich nicht selbst einmal die unzweideutige Continuität zwischen solchen Muskelriffzellen mit Muskelkörperchen gesehen habe, anzunehmen, dass hier vielleicht in der That einmal eine Einwanderung epithelialer Zellen in die Muskelfasern stattgefunden habe, denn bis jetzt bin ich noch genöthigt, die Riffzellen als charakteristische Epithelzellen anzusehn. Bereits E. Neumann, dieses Archiv, 20. Bd., p. 152, 1861, „Beiträge zur Kenntniß der Entwicklung der Neoplasmen“ hat, vgl. namentlich p. 156, Wucherungen von Krebszellen innerhalb der Sarcolemmaschläuche beschrieben, die ganz dieselben Formationen zeigen, wie sie hier eben erwähnt wurden; Neumann gibt an, dass über denselben zuweilen das Sarcolemma durchbrochen gewesen sei; es würde dieses für meine Auffassung sprechen. Neumann ist indessen geneigt, wegen der Zusammenlagerung der Zellen in abgeschlossenen Gruppen, dieselben aus einer Wucherung der Muskelkörperchen abzuleiten.

Meine negativen Erfahrungen in Bezug auf die Entwicklung von Epithelen aus Bindegewebszellen, verbunden mit den positiven Befunden der endogenen Fortpflanzung der epithelialen Krebszellen, und des selbständigen Wachsthums embolisch verpflanzter Krebspartikel

lassen mir die Infectionstheorie entbehrlieblich erscheinen. Ich verkenne nicht, dass die Zahl der positiven Beweise noch gering ist, hoffe indessen, dieselben durch weiter fortgesetzte Mittheilungen mit der Zeit entsprechend vermehren zu können. Ich fasse somit das Carcinom im wesentlichen als eine epitheliale Neubildung auf und meine, dass es primär nur da entsteht, wo wir ächt epitheliale Bildungen haben. Secundär kann das Carcinom nur durch directe Propagation epithelialer Zellen oder auf dem Wege der embolischen Verschleppung durch Blut- oder Lymphgefässe zur Entwicklung gelangen, indem die Krebszellen, sofern sie an einen geeigneten Ort gebracht werden, wie Entozoenkeime sich weiter fortzupflanzen vermögen.

Ueberall geht, wie wir gesehen haben, noch ein zweiter, jedoch nicht wesentlicher Faktor in die Geschwulstbildung ein, die bindegewebige Wucherung, die sich zum sogenannten „Krebsgerüst“ ausbildet. Ich selbst habe, wie in der speziellen Beschreibung erwähnt wurde, verschiedene Formen der Bindesubstanz als Gerüst fungiren sehen, und zweifle nicht daran, dass sämmtliche Varietäten desselben zum Stroma eines Carcinoms werden können. Man dürfte darnach zweckmässig eine Reihe von Abarten des Carcinoms unterscheiden und sie vielleicht als Carcino^ma fibrosum, lipomatousum, myxomatousum etc. benennen, oder, wenn man nach Virchow's Vorgang die adjektivischen Zusätze lieber für Mischgeschwülste anwendet, die Stroma^mezeichnung vorn anfügen wie: Fibro-carcinoma, Lipo-carcinoma u. s. f. Die Namen „Epithelial-Carcinom“, „Alveolar-Carcinom“ sind entschieden aufzugeben, ebenso wie ihre Abzweigung vom sogenannten „ächten“ Carcinom, die nur zum Schaden gereicht hat. Die als Caneroide und Gallertgeschwülste so lange als eine besondere Categorie aufgeführte Art von Neoplasmen sind ebenso entschiedene Carcinome wie der Scirrus oder der Markschwamm. Sie verdanken ihre Sonderstellung nur einer Umformung ihrer epithelialen Elemente und einer, wie ich glaube, mit Unrecht angenommenen geringeren Malignität. Virchow und O. Weber haben gezeigt, dass namentlich dem Epithelialkrebs eine recht bedenkliche Recidivfähigkeit und Neigung zur Metastasenbildung zukommt. Der Alveolarkrebs besitzt dieselbe allerdings in geringerem Grade, gehört aber ana-

tomisch wie genetisch unzweifelhaft zu den hier behandelten Neoplasmen. Der Epithelialkrebs, *Carcinoma corneum s. keratoides*, wie ich ihn nenne, beruht auf der Neigung zur hornigen Umwandlung seiner Zellen. Beim Alveolarecarcinom, dem *Carcinoma colloides*, wandeln sich die Zellen zu der eigenthümlichen Colloidsubstanz um, welche Metamorphose wir bei andern epithelialen Neoplasmen, z. B. den Strumen, den Colloidkystomen der Niere, etc. so häufig finden. Ich will hier nicht weiter auf das makroskopische Verhalten der Carcinome und ihre Systematik eingehen, indem ich einerseits die mir hier gesteckten Grenzen überschreiten würde, andererseits dazu ein viel reicheres Material gehört, als das, worüber ich bisher verfügen konnte.

Der bindegewebige Bestandtheil der Carcinome, das Stroma, ist nun auch Träger der Gefässe, an welchen diese Tumoren, wie von Alters her bekannt, oft so reich sind, dass das Gerüst mitunter allein aus Gefässen besteht. Ich habe nicht recht entscheiden können, ob die bindegewebige Production, die Proliferation des kleinzelligen Gewebes, immer der epithelialen Wucherung vorherging oder ihr nachfolgte. Doch liegt daran wenig, denn das Entscheidende bei der Sache sind doch offenbar die epithelialen Wucherungen, die carcinomatösen Körper. Von ihnen aus geht unzweifelhaft auch der erste Anstoss zu den bindegewebigen Wucherungen, wenn letztere später vielleicht auch den epithelialen Anteil überholen, wie bei den Scirrhen. Denn wäre die bindegewebige Wucherung das Hauptsächlichste, so würden wir die epithelialen Elemente veröden sehen; dass diese letztern aber nicht veröden, sondern sich weiter und weiter entwickeln, dass sie im Stande sind, sich sogar wie selbständige Keime bei der embolischen Verschleppung zu geriren und secundäre Knoten zu bilden, das sichert ihnen unter den Elementen des Carcinoms den Vorrang und desshalb muss das Carcinom wesentlich als epitheliale Geschwulst bezeichnet werden. Wir werden später sehen, wie auch die klinische Bedeutung der carcinomatösen Neoplasmen in ihren epithelialen Elementen liegt, ein wichtiger Grund mehr, grade nach ihnen die Carcinome als epitheliale Neoplasmen zu classificiren. Will man durchaus eine gewisse infectiöse Natur der Carcinome festhalten, so kann sie in dem Umstände leicht gefunden werden, dass dieselben auch in kleinen Partikelchen, wohin sie immer nur

lebensfähig gelangen, eine Wucherung in dem umgebenden Bindegewebe anzuregen vermögen, wie das z. B. durch unser Carc. lymphaticum bewiesen wird. Man muss nur davon fern halten, dass etwa aus diesen bindegewebigen Wucherungen ächte epitheliale Zellen entstünden. Mir scheint diese Bindegewebswucherung in der Umgebung der epithelialen Krebselemente mehr nach Analogie der Wirkung eines jeden fremden Körpers zu erfolgen und namentlich nicht ohne Ähnlichkeit mit den zelligen Wucherungen zu sein, welche um eingewanderte Entozoen-Embryonen, oder um pflanzliche Parasitenkeime entstehen. Die epithelialen Zellen sind belebte kleine Organismen, die mit ihrer Umgebung in einer dieser bisher fremdartige Verbindung treten und an dem Stoffwechsel derselben partizipiren wollen; da bleibt nirgends das Reizungsphänomen, welches sich zunächst als Wucherung junger Bindegewebelemente präsentirt, aus.

Um eine etwas schärfere Begriffsbestimmung dessen zu geben, was man Carcinom zu nennen habe, müssen wir noch seine nächsten Nachbarn in der Geschwulstreihe durchmustern. Das sind meiner Ansicht nach die einfachen Epithelialgeschwülste, die Adenome und die proliferirenden Kystome. Die einfachen Epithelialgeschwülste, wozu z. B. manche Warzenformen, die Hauthörner und die Schwielen zu rechnen sind, sind leicht zu unterscheiden. Schwieriger ist es mit den Adenomen, denen eine gewisse Gruppe von Geschwüsten der Haut gleich steht, die ich Trichome nennen möchte, und die man sonst als Naevi pilosi bezeichnet hat. Das Charakteristische für das Adenom, (ich habe bisher Cylinderepithel-Adenome aus dem Mastdarm von der Wagner'schen Klinik in Königsberg, dann Adenome aus der Mamma, von denen mir namentlich ein sehr hübsches Exemplar aus der Middeldorpfschen Klinik vorliegt, und mehrere Leberadenome untersucht), ist die Reproduction des normalen Drüsentypus, dem Standorte der Neubildung entsprechend. Beim Adenom der Mamma besitzen die neugebildeten epithelialen Massen sämmtlich die normale Form der Brustdrüsencini; die Zellen haben die gewöhnliche Form und Grösse, die Drüsengangbläschen besitzen Lumina, so wie eine Tunica propria. Ein solches Adenoma mammae hat unter andern auch E. Neumann „Beiträge zur Casuistik der Brustdrüsengeschwülste“, dieses Archiv, Bd. 24, 1862; pg. 316 ff.,

beschrieben. Cornil führt ebenfalls das Vorhandensein eines Lumens und einer Tunica propria als Merkmale der einfachen, nicht heterologen drüsigen Neubildungen an.

Als Trichoma kann man passend Neubildungen bezeichnen, welche aus einer Neoplasie von Haarbälgen mit Haaren darin bestehen. Ich habe bis jetzt 2 derartige Tumoren untersucht, den ausgezeichnetesten Fall in diesem Sommer aus der Middeldorpfschen Klinik. Würde hier der normale Typus abgeändert, z. B. die Haarproduction ausfallen und nur balgähnliche, mit epithelialen Zellen vollgestopfte Körper erzeugt werden, so dürften derartige Gewächse schon den Carcinomen sich anreihen lassen.

Einen ganz andern Entwicklungsmodus machen die proliferirenden Kystome durch. Sie folgen auch dem drüsigen Typus in ihrem Bau und ihrer Genese; ihre Zellen wandeln sich aber fortwährend in eine albuminoide Masse um (bei den Ovarialkystomen meist Paralalbumin). Diese äusserst zähen Massen dehnen die neugebildeten Drüsenschläuche aus und verstopfen, wie bei den gewöhnlichen Milien der äussern Haut, zugleich die Ausführungsöffnungen, so dass nach und nach eine Unzahl kleiner Cysten entstehen, deren Zusammenfluss schliesslich grosse lacunäre Räume bildet. Hier ist also ebenfalls ein bestimmter Entwicklungstypus gegeben.

Anders ist es mit den Carcinomen: da findet sich eine Abirrung sowohl von der normalen Formbildung als von dem normalen Stoffumsatz. Anstatt regelmässiger drüsiger Acini werden atypische, keiner normalen Form angehörige epitheliale Massen, die von mir sogenannten „carcinomatösen Körper“ gebildet; alle diese acinosen Massen haben keine Lumina, sondern erscheinen dicht mit Zellen vollgepumpt, also auch hierin eine Abweichung von der Norm. Es kann aus diesen abnorm geformten Körpern natürlich auch kein normales Secret hervorgehen; die Zellen haben keine bestimmte, einer Secretbildung ähnelnde Umwandlung wie bei den Kystomen, sondern ihre Umwandlungen sind einzig und allein regressive Metamorphosen, namentlich die nekrobiotischen Formen der Verfettung und der Verkäsung; nur hie und da streift die Umwandlung der epithelialen Zellen etwas mehr an die Norm heran, wie beim Carcinoma keratoïdes oder bei dem Colloid-Carcinom. Darin liegt grade die geringere klinische Malignität dieser beiden

Formen. Ich glaube nicht schärfer das, was ich zum Carcinom rechne, bezeichnen zu können, als wie es hier durch Gegenüberstellen der verwandten Neubildungen geschehen ist; zugleich ergibt sich dadurch ohne Weiteres, wie es auch zum Carcinom, dieser bisher als die Heterologie *κατ' ἔξοχην* angesehenen Geschwulst, die mannigfältigsten Uebergänge gibt²²), und dass man aufhören möge, in dem Carcinom den Popanz zu sehen, dessen blosser Name nicht selten die Hand des Arztes gelähmt haben mag²³). Und doch bleibt der Krebs die bösartigste Geschwulst, wenn man Neigung zum Zerfall, frühzeitiges allgemeines Siechthum, Tendenz zur Metastasenbildung, als Zeichen einer besonderen Bösartigkeit ansieht. Diese Bösartigkeit ist aber kein umfassbares, ontologisches Etwas, was dem Krebse als solchem inhäritet, sondern sie erklärt sich ganz einfach aus der Genese der Carcinome. Der Krebs ist bösartig, weil er eine atypische epitheliale Geschwulst ist. Vergegenwärtigen wir uns einmal den Charakter epithelialer Zellen gegenüber den bindegewebigen. Letztere sind durch ihren Zusammenhang unter einander von vornherein zur Bildung dauernder, einem relativ langsamen Stoffwechsel unterliegender Gewebe bestimmt; sie liefern Intercellularsubstanz, die an sich noch eine gewisse Lebensfähigkeit besitzt. Ganz anders ist es mit den epithelialen Bildungen. Dieselben haben überall nur eine ganz kurze, bestimmte Lebensdauer; kaum entstanden, gehen sie wieder unaufhaltsam ihrem Zerfall entgegen, langsamer, wie auf der Oberhaut und den Schleimhäuten, rascher, wie bei den Drüsenparenchymzellen. Epithelien bilden keine dauernden Gewebe, sondern wandeln sich höchstens in Dinge um, die, wie

²²⁾ Vergl. zu diesen Uebergangsformen namentlich auch das von Cornil, Robin's Journal p. 476, 1865, für die Magencarcinome und die einfachen polypösen Geschwülste der Magenschleimhaut Angeführte; ebenso die von A. Cooper und Virchow, s. des Letztern Vortrag über Combinations- und Uebergangsfähigkeit der Geschwülste, vorgebrachten Beispiele des Uebergangs von Brustdrüsen-Adenomen zu Carcinomen; Würzburger Verhandl. I. 1850. p. 139.

²³⁾ Dass entschiedene Fälle von operativer Heilung vorkommen, beweist unter Anderm der schöne Fall von Ziemssen, dieses Archiv Bd. 17. 1859. p. 333: „Zur Casuistik der Uterustumoren“, bei dem durch genaue Untersuchung des vor 17 Jahren von Berndt extirpirten Tumors, sowie durch die Obduction festgestellt wurde, dass vollständige Heilung nach Exstirpation eines Carcinoma keratoides papillare port. vagin. uteri eingetreten war.

die Hornsubstanz und der Schmelz der Zähne, durch ihre eigen-thümliche chemische Beschaffenheit von längerer Dauer sein können. Daraus erklärt sich ohne Weiteres der rasche Zerfall, dem die in keine bestimmte Form gebrachten epithelialen Elemente der Krebse unterliegen. Das Carcinom ist in gewisser Weise für die epithelialen Geschwülste dasselbe, wie das Sarkom für die desmoiden. Auch das Sarkom ist von allen bindegewebigen Geschwülsten am meisten dem Zerfall unterworfen, da es keine dauerhafte Inter-cellularsubstanz producirt; wie viel mehr also ganz naturgemäss das Carcinom, als epitheliale Geschwulst von durchaus unphysiologischer Anordnung ihrer zelligen Elemente? Sei der Zerfall nun ein käsiger, nekrotischer, oder ein brandiger, geschwüriger, stets wird ein nachtheiliger Einfluss auf den Gesamtorganismus nicht ausbleiben können; haben doch die neueren Erfahrungen auf dem Gebiete der Tuberkulose hinreichend gezeigt, dass die Resorption nekrotischer Massen keineswegs gleichgültig ist. Im Innern einer carcinomatösen Geschwulst vollziehen sich nun stets solche nekrotische Prozesse, und ich glaube darauf das frühzeitig eintretende allgemeine Siechthum bei Carcinomen, selbst wenn sie noch nicht aufgebrochen sind, (Cancer occultus der Alten) zurückführen zu können, nicht aber auf eine spezifisch inficirende Eigenschaft dieser Neubildungen. Auch die Recidivfähigkeit erklärt sich aus der Genese der Carcinome. Schon die beim Zerfall nothwendig eintretende Eröffnung vieler Blut- und Lymphgefässe zeigt die häufige Möglichkeit von embolischen Uebertragungen; man vergesse dabei nicht, dass die unzusammenhängenden Massen der epithelialen Zellen sich viel leichter in einzelnen Partikeln loszulösen und fortzuvegetiren im Stande sind, als die in organischer Verbindung stehenden bindegewebigen Elemente. Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse erklärt sich ganz ungezwungen auch die grössere Malignität der zellenreichen medullaren Carcinome.

In Bezug auf die erste Entstehung der Krebsgeschwülste will ich schliesslich noch auf einen Punkt aufmerksam machen, der mir bei der anatomischen Untersuchung aufgefallen ist. Thiersch erklärt bekanntlich die zunehmende Häufigkeit der Carcinome im Alter durch die Hypothese, dass das Bindegewebe gegenüber dem Epithel an Lebensenergie früher abnehme und das letztere damit gewissermaassen ein Uebergewicht gewinne. Zunächst erscheint mir

diese Erklärung nur eine einfache Umschreibung der Thatsachen zu sein, dann aber will es mich bedünnen, als ob anderen bekannten anatomischen und physiologischen Erfahrungen damit in etwa widersprochen würde. So viel ich weiss, findet mit zunehmendem Alter eher das Umgekehrte statt. Ich erinnere nur an die Atrophie vieler Drüsen mit den späteren Lebensjahren; die epithelialen Elemente gehen zu Grunde und es tritt sogar eine indurative Bindegewebswucherung an deren Stelle. Ich kann auch nicht sagen, dass ich die epidermoidalen Gebilde alter Leute, namentlich die Haare und Hautdrüsen, wesentlich stärker entwickelt gefunden hätte. Vergleicht man den Bartwuchs im kräftigen Mannes- und Greisenalter, so ergibt sich, dass bei ältern Individuen vielleicht einzelne Haare dicker geworden sind, dass an Dichtigkeit der Bart aber immer verliert; wie auf der Kopfhaut, so gehen auch vom Bart eine Menge Haare ohne Wiedersatz zu Grunde. Wenn man alles erwägt, so ist es, glaub' ich, keinem Zweifel unterworfen, dass die epithelialen Productionen im Alter gegenüber dem interstitiellen Bindegewebe abnehmen.

Bei der Mehrproduction des interstitiellen Bindegewebes, namentlich bei der stets eintretenden Schrumpfung desselben in den drüsigen Organen, müssen aber die epithelialen Elemente mehr oder minder in Mitleidenschaft gezogen werden. Die drüsigen Acini der Mamma werden z. B. von ihren Ausführungsgängen abgeschnürt, ebenso Stücke von Harnkanälchen in den Nieren, Talgdrüsen und Haarbälge in der Haut u. s. f. Ich habe bereits bei der Besprechung der einzelnen Organe darauf aufmerksam gemacht, dass man sehr häufig bei Carcinomen einfach indurite Partien findet, in denen epithiale Elemente ringsum vom Bindegewebe eingekapselt liegen. Solche Einsargungen epithelialer Zellen haben nachweislich verschiedene Folgen. Am häufigsten gehen die Zellen auf nekrobiotischem Wege mit nachfolgender Resorption zu Grunde; ein anderes Mal entwickeln sich cystische Körper aus den abgekapselten Epithelresten. Das eine erfolgt an diesem, das andere an jenem Orte mit besonderer Regelmässigkeit, ohne dass wir bis jetzt den Grund dieses verschiedenen Verhaltens anzugeben vermöchten. Ich meine nun, dass auch ein Drittes eintreten kann, dass unter Umständen die eingeschlossenen, in ihrem normalen Wachsthum und in ihrer Function gestörten Epithelreste in ano-

maler Weise auswachsen und sich zu allerlei neoplastischen, namentlich aber carcinomatösen, regellos formirten Tumoren ausbilden können. Man wird mir sofort das Beispiel der Lebercirrhose entgegenhalten²⁴⁾). Aber wie andere Umbildungen, so finden diese auch nicht an allen Orten statt, sondern namentlich da, wo den epithelialen Elementen eine besondere Reproduktionskraft innenwohnt, wie das erfahrungsgemäss beim Magen, dem Uterus und der Brustdrüse, so wie bei den Talgdrüsen und Haarbälgen der Fall ist. Ich will auch keineswegs behaupten, dass der Ursprung aller Carcinome auf diese Weise erklärt werden solle, sondern ich glaube nur, dass diese Facta als gewiss zu beachtende Momente mit herangezogen werden müssen. Nur noch kurz ein Paar Thatsachen, die dafür sprechen: Zunächst darf ich die von mir vielfach gefundene ältere Bindegewebswucherung, die „einleitende“ Wucherung, wie ich sie mit Bezug auf das eben Erörterte genannt habe, heranziehen; man muss dieselbe wohl von der kleinzelligen frischen Wucherung, die jedes Carcinom begleitet, unterscheiden; sie ist eine einfache, interstitielle Induration, die vielleicht Jahre lang der Carcinomentwicklung vorhergeht. Dann erwähne ich die klinisch begründete Erfahrung, dass oft, namentlich in der Mamma, einfach indurative Knoten bestehen, die Jahre lang stabil bleiben, weder wachsen, noch schmerhaft sind, so dass man sie zu beachten aufhört, bis sie plötzlich Ausgangspunkt einer carcinomatösen Wucherung werden. Dass Carcinome nicht selten auf einfach entzündliche Reize, wie Traumen, entstehen, ist bekannt. Auf traumatische Einwirkungen reagirt immer zunächst das Bindegewebe; später, bei der narbigen Schrumpfung, gewöhnlich erst nach 1—2 Jahren, entwickelt sich das Carcinom. Wir wissen ferner, dass Carcinome mitunter sich in Narben entwickeln; E. Neumann hat einen solchen Fall beschrieben. Damit möge es vorerst genug sein, um die Grenzen dieser Arbeit nicht über das Maass zu erweitern. Ich halte die Sache für wichtig genug, um der Prüfung

²⁴⁾ Vergl. den von Virchow, Arch. I. 1847. p. 127 mitgetheilten Fall, wo bei exquisiter Cirrhose und Atrophie weichere Knoten in der Leber vorhanden waren, desgleichen in den Pfortaderästen. Die Leberknoten glichen in ihren elementaren Bestandtheilen ganz den Leberzellen; nur das Auffinden gleicher Massen in der Pfortader bestimmte damals Virchow, die Diagnose auf Krebs zu stellen.

der Fachgenossen überantwortet zu werden. Für spätere Mittheilungen habe ich bereits einzelnes Material gesammelt und werde seiner Zeit weitere Angaben machen. Nur würde es mich freuen, wenn die wenigen Punkte, die ich bis jetzt vorführen konnte, der Zustimmung oder der gründlichen Widerlegung für werth erachtet würden.

Breslau, den 15. August 1867.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XI u. XII.

- Fig. 1. *Carcinoma mammae* (extirpirt von Methner; im Text beschrieben), Grenze der normalen und carcinomatösen Partie. Schwache Vergrösserung. a, a Persistirende Drüschenläppchen. b, b Fragmente von Drüschenläppchen mit periacinöser Wucherung; die Lumina der normal geformten Acini sind noch erhalten. c Drüschenläppchen mit veränderten Acinis und periacinöser Wucherung. d Eine Partie carcinomatöser Körper mit diffuser kleinzelliger Bindegewebswucherung, umschlossen von Faserzügen; wahrscheinlich aus einem Drüschenläppchen hervorgegangen. e, e, e Aecht carcinomatöse Partie der Mamma. f Fettzellen.
- Fig. 2. *Carcinoma fibrosum mammae*. a Epitheliale Wucherung von einem Milchgang ausgehend. b, b Uebergänge der epithelialen Zellen in Bindegewebsspalten.
- Fig. 3. *Carcinoma ventriculi*, schwache Vergrösserung; Schnitt durch die ganze Dicke der Magenwand und einen eingebetteten kleinen Krebsknoten. a Relativ normale Partie der Magenschleimhaut. b und c Der carcinomatöse Knoten. Bei b gewucherte Drüsenschläuche, bei c mehr unregelmässige carcinomatöse Körper. An der freien Fläche ist die kleinzellige Bindegewebswucherung angedeutet. d *Muscularis mucosae* im Längsschnitt. e Querdurchschnittene Bündel der Muskelwand des Magens.
- Fig. 4. *Carcinoma renis*; Stück der Rindensubstanz; ganz schwache Vergrösserung (circa 20 : 1). a, a, a, a Carcinomatöse Körper, den Congiomeraten der *Tubuli contorti* entsprechend; dazwischen interstitielle Bindegewebswucherung und Reste der Markstrahlen bei b, b.
- Fig. 5. Aus derselben Niere wie Fig. 4; mittlere Vergrösserung (circa 180 : 1). a, a Zwei sehr grosse mit kolbigen Auswüchsen versehene Harnkanälchen. b Fragment eines gewundenen Kanälchens von normalem Verhalten.
- Fig. 6. *Carcinom der Stirnhaut*; schwache Vergrösserung; Grenze gegen das Normale. a Normale Epidermis. b Stark verdickte Hornschicht. c Haarbalg mit Talgdrüse und 3 kolbigen Auswüchsen am unteren Ende. d Diffuse Wucherung des *Rete Malpighii*. e, e, e, e Carcinomatöse Körper von acinöser Form, welche sich vom *Rete Malpighii* aus tief durch die Cutis

hinaberstrecken. f Grosser carcinomatöser Körper, wahrscheinlich aus einer Talgdrüse entstanden. g Concentrischer Hornkörper. h Unterhautgewebe mit einzelnen Fettträubchen. i Gefäße.

- Fig. 7. Aus demselben Carcinom wie Fig. 6; starke Vergrösserung. Epitheliale und bindegewebige Wucherung sind scharf von einander getrennt. Die Partie entspricht der nächsten Umgebung des mit g in Fig. 6 bezeichneten Hornkörpers, woselbst von der Oberfläche aus bereits ulcerativer Zerfall des Carcinoms eingetreten war.
-

XXV.

Kleinere Mittheilungen.

1.

Zur Entwicklungsgeschichte der rothen Blutkörperchen.

Von El. Metschnikow, Universitätsdocenten in Odessa.

(Hierzu Taf. VII. Fig. 1—20.)

Man hat bis jetzt noch keinen Beweis geliefert, dass das, was man gewöhnlich als Kern der rothen Blutkörperchen bei den Vögeln und bei den kaltblütigen Wirbelthieren bezeichnet, auch wirklich mit dem Kerne der ächten typischen Zellen, d. h. der Embryonalzellen ein analoges Gebilde ist. Die Notwendigkeit eines solchen Beweises wäre aber um so dringender gewesen, als erstens ein grosser Unterschied zwischen dem Blutkörperchenkerne und dem Furchungskerne der entsprechenden Thiere obwaltet und als zweitens der Kern der erwachsenen Blutkörperchen gar nichts mit dem der jüngsten, von Remak abgebildeten *) Blutzellen des Hühnchens Analoges bat.

In der Hoffnung, sichere Anhaltspuncte für die Deutung der Blutzellentheile zu gewinnen, habe ich diejenigen Stadien ihrer Entwicklung beim Hühnchen verfolgt, welche mir am besten Auskunft geben konnten. — Im Folgenden theile ich die gewonnenen Resultate mit.

Am dritten Tage der Bebrütung haben die Blutkörperchen eine unregelmässige Gestalt. Sie sind deutlich membranlos und enthalten im Innern einen runden wasserhellen Kern mit einem sehr viel kleineren Kernkörperchen (Fig. 1). Dieses bricht das Licht viel stärker als der Kern, zeigt auch überhaupt die Eigenschaften des Zelleninhaltes; es besitzt sogar dieselbe gelbliche Färbung. Das nur sehr wenige Körnchen enthaltende Protoplasma zeigt deutliche Bewegungen vermittelst Pseudopodien, welche in Form runder Lappen an verschiedenen Stellen auftreten.

*) Untersuchung über die Entwicklung der Wirbelthiere. Taf. III. Fig. 35.



