

nicht durch die Dächer, noch durch Schornsteine sich entfernte; sondern — durch die Heizröhren. Wenn nun Vitruv der Flamme, also auch dem Rauch seinen Weg in das Hypocaustum anweist, so wird er den weiteren durch die hohlen Wände schon von selbst gefunden haben ohne besondere Anweisung. Die Entgegnung aber, dass die Unkenntniss oder der Schönheitssinn so weit gegangen seien, einen so wesentlichen Theil des Gebäudes bei bildlichen Darstellungen wegzulassen, ist eine starke Zumuthung an den practischen Sinn des Römers, welche man ihm auf diese Weise ersparen kann. Man wird überhaupt dem ganzen Schornsteinstreit das einzige Verdienst zuschreiben können und müssen, dass er beweist, wie allgemein die besprochene Heizmethode überall da wo man einer Heizung wesentlich und dauernd bedurfte, angewendet wurde, und dass eine so allgemeine Anwendung eine grosse Vervollkommnung derselben zur Folge haben musste.

---

#### IV.

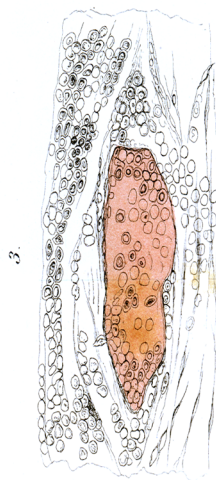
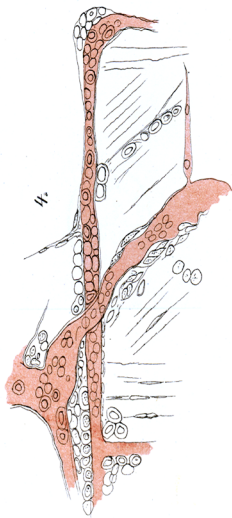
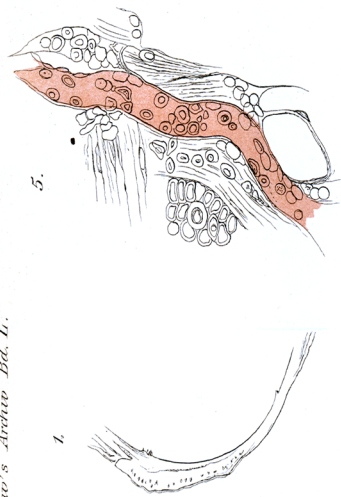
### Ueber ein Cancroid der Cornea und Sclera, ein Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Carcinome.

Von Dr. A. Classen in Rostock.

(Hierzu Taf. I.)

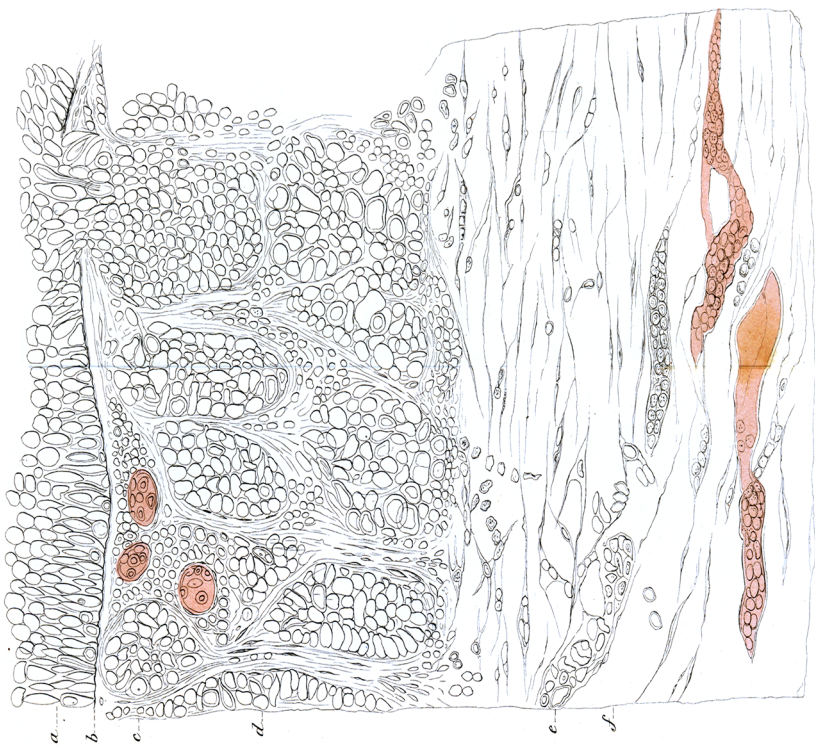
---

Unter den bis jetzt veröffentlichten Fällen von primärem Cancroid der Cornea-Scleralgrenze ist meines Wissens nur einer, der von vornherein die Indication zur Exstirpation des Bulbus lieferte. Dieser bezieht sich auf ein von Dr. Althoff aus New-York beschriebenes, von Prof. v. Welz in Würzburg exstirpirtes Auge (Arch. f. Ophth. VIII, 1 S. 137), dessen sorgfältige mikroskopische Untersuchung ganz analoge Verhältnisse wie der von mir untersuchte Fall zu bieten scheint. Der Umstand aber, dass das ganze Auge gleich nach der Operation in eine conservirende Flüssigkeit gelegt wird, scheint mir für die mikroskopische Analyse sehr bedeutungsvoll zu sein, zumal wenn man die Aufmerksamkeit beson-



Author Del.

2.



A. Schützgen Sitzg. Anat. Berlin

ders auf das Verhalten der Gefässe richten will. Denn bei der blossen Abtragung des Tumor von der Oberfläche des Bulbus kann es nicht fehlen, dass sich sehr viel Gefässe entleeren, deren Inhalt wohl conservirt bleibt, wenn der ganze Bulbus im Zusammenhang gelassen wird.

Von malignen oder wenigstens suspecten Tumoren, die sich primär an der Cornea-Scleralgrenze entwickeln, kennt man bis jetzt mit Bestimmtheit zwei Arten, die Melano-Sarkome und den Epithelialkrebs, und da das neuste Handbuch der Augenheilkunde von Seitz und Zehender keine ausführliche Erwähnung derselben thut, so darf ich vielleicht eine kurze Zusammenstellung der bekannten Fälle geben.

Die von Stellwag Carion gelieferte Schilderung ist zu wenig speciell gehalten, um sie hier anziehen zu können. Virchow verweist in seiner Onkologie II. S. 122 auf eine zahlreiche Reihe von Melanomfällen an der Hornhautgrenze, die er nur deswegen nicht zu den Sarkomen ordnet, weil die Zahl glücklich vollzogener Operationen verhältnissmässig gross sei. Dann aber bildet er auf S. 279 ein Melanosarkom derselben Gegend ab, welches über dem muthmaasslichen Ort seines Ursprungs, der Cornea-Scleralgrenze, die stärkste Höhe besitzt, und mit dem flacheren Theil sich über die ganze Hornhaut erstreckt. Er bemerkt dazu: „Die primär äusseren Melanosarkome des Auges kommen an denselben Stellen, wie die Melanome, vor, nemlich an der Hornhautgrenze, wo sie sich als flachrundliche, häufig etwas körnig oder lappig aussehende Geschwülste von graubräunlicher, brauner oder schwarzer, häufig etwas fleckiger Farbe erheben. Zuweilen wachsen sie über die ganze Hornhaut, und zwar unter dem Epithel derselben, wie ein Pannus carneus fort. Werden sie grösser, so wird auch ihre Oberfläche unregelmässiger höckeriger, und sie stellen dann eine der von den älteren Schriftstellern unter dem Namen des Staphyloma racemosum beschriebenen Formen dar. Sie enthalten meist sehr schöne, gefärbte und ungefärbte Spindelzellen.“

Die von Jäger<sup>1)</sup> exstirpirte Geschwulst dürfte übrigens ihrer mikroskopischen Zusammensetzung nach auch zu den Melanosarkomen zu rechnen sein, zumal da nichts über ihre schliessliche Heilung gesagt ist. Dieselbe hatte sich aus einem seit Kindheit bestehenden braunrothen Fleck binnen zwei Jahren entwickelt, und hatte nach einer Aetzung stark zu schwellen und zu ulceriren angefangen. Sie bedeckte zu  $\frac{4}{5}$  ihres Umfangs die Sclera, zu  $\frac{1}{5}$  die Cornea, liess sich von ersterer sehr leicht ablösen und zeigte sich nur mit der letzteren inniger verschmolzen, blutete stark bei der Operation, zeigte sich von einer epithelialen Hülle umschlossen und enthielt ausser sehr zahlreichen pigmentirten unregelmässigen Zellen, die Jäger Epithelialzellen nennt, auch ungefärbte Spindelzellen und „fibroplastische Kerne“. Die Spindelzellen waren reichlicher und länger an der Basis der Geschwulst.

<sup>1)</sup> Ueber Staar und Staaroperationen. 1854. S. 63.

Der Fall von Heddäus<sup>1)</sup> schliesst sich vollkommen diesem an. Bei einem 54jährigen Manne fand sich eine schwarzbraune Geschwulst von höckeriger maulbeerartiger Form, von einer durchscheinenden Membran überzogen, die das äussere Drittel der Cornea und ein gleich grosses Areal der angrenzenden Sclera überdeckte. Sie sass fest auf, war schmerzlos, hatte öfter bedeutend geblutet und war innerhalb 3 Jahre zu der Grösse von etwa 4 Erbsen gewachsen. Leichte Ablösung unter starker Blutung, nur die betreffende Region des Limbus, wo die Masse flach abgetragen wurde (also wohl fester aufgesessen hatte), behielt eine gelbbraune Färbung in der Länge von 6, in der Breite von 1—2 Mm. Zwei Jahre später war der Limbus an der betreffenden Stelle normal beschaffen. Die mikroskopische Untersuchung zeigte u. a. zahlreiche grosse runde Zellen mit grossen Kernen, dagegen keine geschwänzte Zellen.

Ganz dem entspricht auch die Beobachtung von Steffan<sup>2)</sup>, dessen Abbildung ganz zu der oben citirten Beschreibung passt. Bei einem 52jährigen Manne hatte sich die melanotische Geschwulst ungefähr in einem Jahr zu der Grösse der Abbildung entwickelt, der grössere Theil sass über der Cornea fest und unverschiebbar. Die Ablösung erfolgte unter starker Blutung leicht, nur auf der Cornea-Scleralgrenze zeigte sich der Tumor inniger mit dem darunter liegenden Gewebe verwachsen. Die Wunde heilte rasch mit vollständiger Normalisirung der Conjunctiva- und Cornea-Oberfläche, und zur Zeit der Mittheilung war noch kein Recidiv erfolgt — etwa 1 Jahr später. Die Untersuchung der weichen Masse ergab eine Anhäufung mannichfach gestalteter grosser Zellen fast ohne alles Stroma, deren Abbildung allerdings am meisten, wie auch Berthold bemerkt, an ein Rundzellensarkom erinnert. Da sich keine an Epithelialkrebs erinnernde Formen zeigten, so schloss Steffan auf ein Medullarcarcinom.

Der letzte veröffentlichte Fall von Sarkom der Corneagrenze ist von Berthold<sup>3)</sup> auf der Förster'schen Klinik in Breslau beobachtet, und betrifft eine 58jährige Frau. Der ziemlich runde Hügel hatte an der Basis einen Durchmesser von 5 Linien, eine glatte etwas lappige Oberfläche und stieg mit scharfer Abgrenzung aus der Hornhaut und dem anliegenden Scleralgebiet auf. Ueber die Farbe während des Lebens ist weiter nichts gesagt, als dass der Tumor stark vascularisirt war, die Schnittfläche zeigte sich jedoch im frischen Zustand marmorirt, nach der Erhärtung an der Basis grau durchscheinend, an der Peripherie grauweisslich markig. Es wäre dies also der erste bekannte Fall, in welchem ein Sarkom der Corneagrenze nicht entschieden melanotisch war. Da man die Diagnose auf Carcinom stellte, wurde der Bulbus exstirpirt, und es zeigte sich nun, dass der Tumor nur an der Grenze der Cornea fest mit dem unterliegenden Gewebe verwachsen war, der etwas verdickten geschwellten Cornea aber nur lose auflag und grossentheils sogar noch durch das Epithel von der eigentlichen Corneasubstanz getrennt war; auch die vom Tumor bedeckte Scleralpartie zeigte sich sehr wenig verändert. Die von einer Epithelialhülle bekleidete Geschwulst zeigte sich als ein Netzzellensarkom

<sup>1)</sup> Arch. f. Ophth. VIII. 1. S. 314.

<sup>2)</sup> Klin. Monatsblatt von Zehender. 1864. S. 81.

<sup>3)</sup> Arch. f. Ophth. XIV. 3. S. 149.

mit Uebergängen zum markigen Habitus, durch fibrilläre gefässhaltige Züge ziemlich innig mit der Sclera verbunden; unter den Sarkomelementen auch einzelne Pigmentzellen.

Die aufgezählten Fälle genügen wohl einigermaassen, um eine gemeinsame Charakteristik der ganzen Krankheit zu entwerfen. Die primär aussen an den Umbüllungshäuten des Auges entstehenden Sarkome scheinen alle an der Corneagrenze, jener durch unendlichen Gefässreichtum bevorzugten Region, zu entstehen, und in der Regel stark, selten in geringem Maasse pigmentirt zu sein. Sie haben an der Basis einen Reichtum erweiterter Gefässe und breiten sich von ihrer Ursprungsstelle auf die Sclera und Cornea durch Ueberlagerung aus, ohne die eigentliche Substanz derselben zu zerstören. Nur das Epithel wird aufgehoben und bildet eine an der Uebergangsstelle gewöhnlich verdickte Hülle, die freilich durch mechanische Insulte (Aetzungen u. s. w.) leicht zerreisslich ist. Während in der Tiefe noch bindegewebige Elemente vorwiegen, scheinen sie immer gegen die Peripherie hin einen grösseren Reichtum rundlicher und unregelmässiger Zellen zu entwickeln, welche Eigenschaft sehr wohl die Besorgniss rechtfertigt, dass, wenn man sie nicht zeitig extirpirte, ihr Charakter in den carcinomatösen übergehen könne. Die Exstirpation scheint aber bis jetzt eine sehr günstige Prognose zu bieten. Zum Zweck der klinischen Diagnose muss es sehr wichtig sein, die unveränderte Durchsichtigkeit der zunächst angrenzenden Cornea zu prüfen und zu untersuchen, ob sich nicht eine leichte Erhebung und Lösung des steil aufsteigenden Tumor von der unterliegenden Cornea durch stumpfe Instrumente bewerkstelligen lässt, wenigstens so viel um in die Beschaffenheit der Cornea unter dem Tumor einen kleinen Einblick zu gewinnen. Beim Carcinom wird man nach meinen Erfahrungen die benachbarte Partie der Cornea schon vascularisirt finden. Auch der Mangel aller Schmerzen dürfte für die Diagnose des Sarkoms an dieser Stelle zu verwerthen sein.

Die zweite entschieden maligne Form von Geschwülsten an der Corneagrenze ist der primäre Epithelialkrebs, über den ich einige Studien mittheilen will. Die hierhergehörigen Fälle scheinen fast alle anfänglich dasselbe Schicksal gehabt zu haben, dass sie mit einer phlyctimulären Ophthalmie verwechselt wurden, was allerdings durch Sitz und Farbe des Tumors leicht begreiflich wird.

Der Fall, den v. Zehender <sup>1)</sup> auf der Jäger'schen Klinik im Jahre 1854 beobachtete, bezog sich auf eine 77jährige Frau, bei welcher die Krankheit als eine kleine warzenförmige Geschwulst auf der inneren Seite des Bulbus ungefähr in der Gegend des Durchtritts der vorderen Ciliargefässe begann, und erst im Laufe eines halben Jahres die Corneagrenze um etwa 1 Linie überschritten hatte, während der grössere Theil noch die Sclera bedeckte. Ihre Oberfläche war höckerig, blassröthlich, an einigen Stellen mit einer grauweisen, leicht ablösbaren käsigen Masse bedeckt, mit Cornea und Conjunctiva bulbi sehr fest verwachsen. Sie erregte zeitweis heftige spontane Schmerzen und war nach der Anwendung von Reizmitteln schnell gewachsen. Die umgebende Bindehaut war katarrhalisch afficirt. Bei der Exstirpation musste die fest mit dem Tumor verwachsene Randpartie der Hornhaut schichtweise abgetragen werden, doch erhob sich von hier und der angrenzenden Sclera aus schon nach 8 Tagen unter starker Vascularisation des Hornhautgewebes ein Recidiv, und nach dessen Abtragung innerhalb einiger Wochen ein zweites, so dass die Kranke ungeheilt blieb. Die mikroskopische Untersuchung ergab im Allgemeinen die epitheliale Krebsform.

Albrecht v. Gräfe hat dann zwei Fälle mitgetheilt <sup>2)</sup>, „weil überhaupt das primitive Vorkommen von Cancroid so unendlich seltener am Bulbus als an den Augenlidern beobachtet wird.“ Ein Mann im mittleren Alter hatte am äusseren Hornhautrand eine kleine kaum 1 Linie grosse und vielleicht  $\frac{1}{2}$  Linie hohe Anschwellung, die einige Monate vergeblich als Phlyktäne behandelt war. „Sie erhob sich ziemlich steil, ihr Randtheil war mit glattem Epithel versehen, in der Mitte war sie dieses letzteren beraubt, zeigte bei Loupenvergrösserung eine ungleichmässige etwas papilläre Oberfläche, welche vollkommen trocken und nirgends mit einer fetzig oder eitrig zerfallenden Masse bedeckt erschien. Um die Intumescenz herum war wenig arterielle Injection und keine entzündliche Conjunctivalschwellung, sondern nur geschlängelte Venen und eine Spur seröser Durchtränkung.“ Die Heilung ging nach der Entfernung in wenig Tagen vor sich und jede Injection verschwand völlig. Nach einem Jahr war noch kein Recidiv erfolgt. Die von Virchow ausgeführte Untersuchung wies ein typisches Cancroid nach.

Der zweite Fall betrifft eine 57jährige Frau. „Eine flache Geschwulst in maximo vielleicht  $\frac{3}{4}$  Lin. erhaben, bedeckte das äussere Viertel der Cornea und schnitt auf dieser mit einem scharfen beinahe senkrechten Rande ab. Sie dehnte sich kaum auf die angrenzende Sclera aus, war bräunlich grau und ging nach aussen in eine mit Venen durchzogene Conjunctivalpartie über. Bei der Operation zeigte sich, dass die Geschwulst nur an einer umschriebenen ungefähr 1 Linie im Quadrat messenden Partie mit dem Hornhautgewebe innig zusammenhing. Sonst haftete sie äusserst locker und liess sich gut und gründlich entfernen.“ Schon nach  $1\frac{1}{2}$  Wochen erschien das Auge vollständig normal, doch soll noch vor Ablauf eines Jahres ein Recidiv in der Nähe der alten Narbe eingetreten sein. Virchow fand wiederum bei der Untersuchung eine typisch cancroide Natur des Tumor.

Es folgt der Fall von Althof <sup>3)</sup> in New-York, welcher ein von Prof. v. Welz

<sup>1)</sup> Handb. d. Augenheilk. 1869. S. 92.

<sup>2)</sup> Arch. f. Ophth. VII. 2. S. 9.

<sup>3)</sup> Arch. f. Ophth. VIII. 1. S. 137.

in Würzburg im Juli 1860, exstirpiertes Auge betrifft. Innerhalb  $3\frac{1}{2}$  Jahre war von einem Knötchen am Rande aus fast die ganze Cornea von einer höckerigen Geschwulst überzogen. Die Oberfläche war blumenkohlartig von schmutzig grauer Farbe, die Schnittfläche von dendritischem Ansehen, trocken. Von der Hornhaut war sie bis auf eine 1 □ Mm. grosse Stelle leicht abziehen, dort aber drang sie bis zur Mitte der Substantia propria in die Tiefe. An den übrigen Partien zeigte sich die Hornhaut verdünnt, getrübt, mit wucherndem Epithel bedeckt, die vordere elastische Lamelle nur an jener Stelle der innigeren Verschmelzung durchbrochen. Von dort aus strahlte pinselförmig ein festes Fasergerüst aus, welches Träger einer grossen Masse starker Gefässe war, auch in die oberflächlichen Cornealschichten selbst drangen einige (gefässhaltige?) Fäden und zeigten sich mit üppiger Zellenwucherung umgeben. Ueberall lagen unmittelbar an den „Fäden“ des Gerüsts dicke Ballen unregelmässig geformter Zellen, der Oberfläche zu weniger dicht und lockerer zusammenhaltend. Auch die angrenzende Conjunctiva war mit gefäss- und zellenreichen Papillen besetzt; im episcleralen Bindegewebe und in der Sclera selbst fand sich nach hinten hin bis jenseit des Aequator noch eine Menge kleiner rundlicher Zellen infiltrirt. Nach einem halben Jahr war noch kein Recidiv eingetreten.

Noch berichtet Colsmann <sup>1)</sup> von einem 67jährigen Manne, der eine papilläre Geschwulst am unteren Hornhautrande hatte, von graulich weisser Farbe mit rothen Erhabenheiten. Sie reichte von etwa 1 Linie unter der Hornhautgrenze bis zum unteren Pupillarrande und ein Jahr später bis zur Mitte der Cornea. Sie stieg rings mit steilem Rand in die Höhe, und die Hornhaut schien ganz normal bis unmittelbar an die Geschwulst. Da der Patient die Operation verweigerte, so darf man vielleicht schliessen, dass er wenig Schmerzen hatte.

Endlich folgt der Fall von Keyser <sup>2)</sup> in Philadelphia, von dem wahrscheinlich durch einen Druckfehler es heisst, dass er an einem 19jährigen Manne vorkam. Denn 20 Jahre vorher war demselben Manne ein Tumor aus der Nase exstirpirt, so dass man wohl statt 19- 49jährig zu lesen haben wird. Der Tumor, 7 Mm. lang und 6 Mm. breit, war fest, mit der Cornea und Sclera verwachsen, von rother gefässreicher Oberfläche und der Structur eines Cancroids. Er liess sich leicht herauschälen und entfernen, die Wunde heilte gut, und nach 2 Jahren war noch kein Recidiv eingetreten. Die Schmerzen waren bald mehr bald weniger empfindlich, doch niemals sehr heftig gewesen.

Diesen Fällen reihen sich noch zwei von Berthold <sup>3)</sup> beschriebene und schliesslich ein von mir im med. Centralblatt (1868. No. 39) mitgetheilte an, der mich eben zu eingehenderen Studien veranlasst hat. Der erste Fall von Berthold, der auch auf Förster's Klinik beobachtet wurde, betrifft einen 55jährigen Landmann mit einer lebhaft rothen, sehr weichen, circa  $1\frac{1}{2}$  Linien auf die Cornea übergreifenden, circa  $1\frac{1}{2}$  Lin. hohen Geschwulst, die 4 Lin. Durchmesser an der Basis hatte. Sie sass mit breitem Stiel der Hornhaut auf ohne tief in diese einzudringen, war sehr zerreisslich und liess sich nur unter starker Blutung mit einem

<sup>1)</sup> Klin. Monatsbl. f. Augenh. Februar 1869. S. 51.

<sup>2)</sup> Klin. Monatsbl. f. A. Juli 1869. S. 215.

<sup>3)</sup> Arch. f. O. XIV. 3. S. 152.

Scheerenschnitt entfernen. Vernarbung erfolgte in kurzer Zeit und wurde wenigstens in den nächsten Monaten nicht vom Recidiv gefolgt. Die zweite Geschwulst sass auf der Cornea-Scleralgrenze in einer Ausdehnung von etwa 3 Linien, wovon 1 Linie auf die Cornea kam, bei einer 57jährigen Frau vom Lande, und war ebenso wie die vorige, erst in den letzten Monaten sehr schnell gewachsen. Die Oberfläche war weisslich und roth gesprenkelt, leicht zerklüftet, die Verbindung mit der Unterlage überall fest, die Consistenz sehr mürbe, zerreisslich, bei der Operation, die nicht Alles ganz rein entfernen konnte, stark blutend. Recidiv in der Wunde und zugleich in der benachbarten Scleralpartie nach wenig Tagen, und ebenso nach der zweiten Abtragung, worauf sich die Kranke der Behandlung entzog. Beide Fälle liefern dasselbe mikroskopische Bild. Auf senkrechten Schnitten sieht man an manchen Stellen, dass von der Peripherie, die von einer sehr dicken Epithelschicht gebildet wird, grosse breite, von Epithelzellen zusammengesetzte dunkle Kolben in die Tiefe gehen, und hier von ähnlich geformten, jedoch viel schmäleren, helleren, aus der Basis aufsteigenden Kolben getrennt werden. Letztere bestehen aus lockerem zellenreichen Bindegewebe, welches zahlreiche Gefässe führt und werden an ihrer Peripherie zunächst von einer regelmässigen Reihe schöner grosser Cylinderzellen umgeben, die darauf folgenden Zellen nähern sich immer mehr der runden Form und nehmen schliesslich die des Plattenepithels an. An anderen Stellen dringen die von der Peripherie ausgehenden Epithelzüge tiefer in die Substanz der Geschwulst ein und sind von dem umgebenden Bindegewebe öfters mehr oder weniger eingeeengt, oder schon vollkommen abgeschnürt, und bilden so deutliche carcinomatöse Körper, zuweilen von ganz enormer Grösse im Vergleich zu dem sparsamen lockeren gefässhaltigen Bindegewebsgerüst. Nirgends regressive Metamorphosen der epithelialen Zellen.

In der Darstellung dieses letzteren Befundes ist die Theorie von Thiersch und Waldeyer, unter dessen Aufsicht die Untersuchung ausgeführt wurde, durchblickend. Von der Epithelialschicht aus dringen die carcinomatösen Körper in das unterliegende Bindegewebe hinein, und veranlassen dasselbe, gleichsam wie durch eine Reactionserregung, zum Wuchern des Bindegewebes, zur Production papillärer gefässhaltiger Excrencenzen. Ich glaubte nun, dass die Cornea, die schon zur Erläuterung so mannigfacher pathologischer Prozesse gedient hat, auch ein vorzugsweise geeignetes Object sein würde, um die Entwicklungsweise des Carcinoms zu studiren, und kam dabei zu Resultaten, die wenn sie auch nur sehr vorsichtig verallgemeinert werden sollen, doch wenigstens für diese Stelle jener Auffassung von Thiersch und Waldeyer geradeswegs widersprechen.

Ein 53jähriger Viehhirte, früher stets gesund, zeigte am oberen linken Cornearand eine im Umfang etwa baselnussgrosse blassröthliche Geschwulst mit höckeriger



Oberfläche. Auf die Sclera erstreckt sie sich etwa 6 Mm. und schneidet mit steilem Rand ab, auf die Cornea aber greift sie allmählich flacher werdend mit unregelmässig zackiger Begrenzung bis über deren Mitte hinüber und verdeckt die Pupille. Ihre grösste Höhe, etwa 4 Mm., ist über dem Scleralbord. Angeblich war sie schon seit 7 Jahren bemerkt, zuerst unscheinbar klein gewesen, seit einigen Monaten aber schnell gewachsen, schmerzhaft geworden und von mehreren Aerzten abgetragen und geätzt worden. Nach der letzten Aetzung hatte die Vergrösserung reissende Fortschritte gemacht und die heftigsten Schmerzen hatten sich auf die linke Kopfhälfte ausgedehnt. Der Kranke war durch schlaflose Nächte ziemlich heruntergekommen, so dass ich nicht zögerte, den Bulbus zu extirpieren. Die Heilung erfolgte schnell und der Kranke wurde schmerzfrei entlassen, hatte auch noch 9 Monate später nach eingezogener Erkundigung kein Recidiv.

Der Bulbus wurde theils frisch untersucht, dann aber nach dem Rath des Prof. F. E. Schultze in eine durch einige Tropfen Salzsäure leicht angesäuerte Lösung von Chlorpalladium gelegt, wodurch nach Verlauf weniger Tage eine solche Erhärtung ohne Aufquellung der Umbüllungshäute eintrat, dass sich die feinsten Schnitte noch Monate hindurch sehr bequem machen liessen und der Inhalt der Blutgefässe fast unverändert blieb.

Der senkrechte Durchschnitt durch den Tumor war trocken, weisslich, wenig glänzend, mit zahlreichen klaffenden Luminibus durchschnittener Gefässe, namentlich in den oberflächlichen Partien, durchsetzt. Cornea und Sclera schienen, soweit sie darunter lagen, etwa bis zur Hälfte ihrer Dicke mit in die Entartung hineingezogen. Mikroskopisch zeigte sich, dass der obere etwas bröcklige Theil des Tumor wesentlich aus angehäuften grossen Zellen von epithelialeem Charakter bestand, in welche zahlreiche weite Gefässe von kaum sichtbarem Bindegewebsgerüste getragen, eingelagert waren. Häufig fanden sich auch hyaline Kugeln, die concentrisch von glatteren Zellen umschlossen wurden. Das episclerale Bindegewebe zeigte sich ziemlich weit nach rückwärts wie in dem Althoff'schen Falle kleinzellig infiltrirt, in die Sclera selbst aber drang die Degeneration vom Limbus conjunctivae aus schräg nach innen und hinten wie ein Keil sich zuspitzend ein. Diese auf dem Durchschnitt keilförmige Verlängerung der Geschwulst zeigte sich unter dem Mikroskop aus einer für diese Stelle ganz abnormen Menge mehr oder weniger quer oder schräg durchschnittener Gefässe zusammengesetzt, welche stets den Mittelpunkt kleinzelliger Haufen bildeten, welche wiederum das Scleralgewebe aus einander drängten. Der Inhalt der Gefässe war oft unverkennbar, eine dicke Randschicht weisser und eine centrale Säule rother zusammengeklebter Blutkörperchen. Die Wandungen grösserer Scleralgefässe selbst durchsetzt von kleinen Zellen, oft in Formen, die auf einen seitlichen Druck, unter dem sie gestanden hatten, schliessen liessen, die nächste Schicht der aussen auf dem Gefässe liegenden Zellen war der Form nach ganz den weissen Blutkörperchen im Innern gleich, in der Regel hatten beide Arten Zellen verhältnissmässig grosse Kerne, scharf begrenzt gegen die Zellsubstanz. Bisquitformen waren nicht ganz selten. Je mehr die runden Zellen, die peripherisch das Gefäss umlagerten, von diesem entfernt waren, desto grösser erschienen sie im Allgemeinen, doch erreichten sie in der Sclera bei weitem nicht die Grösse wie in der Cornea.

In dieser gab es im Allgemeinen drei Schichten neugebildeter Gefässe, welche — wenigstens die tieferen — sich durch die ganze Cornea bis gegen den gegenüberliegenden Rand hin verzweigten, nemlich dicht unter der Bowman'schen Haut und in etwa einem und zwei Dritttheilen der Dicke der Cornea. Sie stiegen alle aus der Gegend des Limbus conjunctivae in die Substanz der Cornea herab und verzweigten sich schnell, in Capillaren zerfallend, zahlreich anastomosirend in so eigenthümlich starren und steifen eckigen Formen, dass kein Zweifel über den grossen Einfluss bestehen konnte, welchen die Anordnung und Consistenz der Corneafasern und Lamellen auf die Form der Capillaren ausgeübt hatte. Oft sah man an den Vereinigungsstellen Erweiterungen der Gefässe, deren Form ganz an die der sternförmigen Lücken sich anzuschmiegen schien. Sie waren fast alle noch gefüllt mit rothen und verhältnissmässig sehr zahlreichen grosskernigen weissen Blutkörperchen, welche letzteren vorzugsweise sich gegen die Wandung der Gefässe drängten. Die Anhäufung weisser Blutkörperchen war vorzugsweise an den Erweiterungsstellen der Gefässe. Die Aussenwand der glatten mit zahlreichen Kernen besetzten Capillaren war keineswegs wie in der Sclera dicht mit Zellen besetzt, sondern nur an einigen Punkten, besonders an den erweiterten Stellen, während andere Strecken frei an's Corneaparenchym grenzten. Es machte den Eindruck, als wenn dichte Ströme von Zellen von jenen Punkten aus die Gefässwand verlassend sich in die Cornea hineindrängten, und dabei wuchs die Grösse der Zellen mit ihrer Entfernung vom Capillargefäss, wie mir schien, in viel schnellerem Maasse als in der Sclera, so dass in kurzem Abstand vom Gefäss schon Haufen grosser Krebszellen mit hyalin entarteten Kernen auftraten. Die normalen Corneaelemente fand ich dabei durchaus nicht wesentlich verändert; wenn sie auch hie und da etwas geschwellt sein mochten, so lagen sie doch meistens in ihrem trocknen atrophischen Aussehen, wie gewöhnlich bei älteren Individuen da. Die Grundsubstanz hatte aber die grösste Veränderung dicht unter der Bowman'schen Membran erfahren, welche sich an der Grenze des Tumors am besten studiren liess. Dort waren durch grosse Anhäufung von Krebszellen die Lamellen derartig aus einander gezerzt, dass Schichten, die früher offenbar horizontal gelagert hatten, vertical gestellt waren. Das Bild vertical aufstrebender Streifen Grundsubstanz von dem Charakter des normalen Corneaparenchyms, getrennt durch Zellenhaufen gleich carcinomatösen Körpern, erweckte zunächst die Anschauung, dass es sich um papilläre Wucherung des Corneaparenchyms handle, wobei nur das Befremdende war, dass diese Papillen nicht aus Gefässen und Bindegewebe, sondern aus hyalinem Corneaparenchym bestanden. Der Zusammenhang klärte sich aber leicht durch das Verhalten der Bowman'schen Schicht zu diesen Papillen auf. Wie eine Brücke etwa von Strebepeilern gehalten wird, so hing sie an vielen Stellen, wo sie überhaupt noch erhalten war, mit den aufgerichteten Cornealamellen zusammen und sperrte also die dazwischen gelegenen carcinomatösen Körper von dem Epithel der Oberfläche vollständig scharf ab. Sollte man ein Hindurchtreten der Epithelialzellen durch die Grenzschicht annehmen, so hätte man wenigstens einige Zellen auch in ihrer Substanz finden müssen, ähnlich wie dieselben oft genug in der Wandung der Gefässe steckten, aber nichts davon war zu finden, im Gegentheil die elastische Grenzschicht zog auf lange Strecken hell glänzend und intact zwischen dem Epithel und den Geschwulstzellen der Ober-

fläche und den carcinomatösen Körpern unter ihr dahin, mit der Corneasubstanz nur durch einzelne verticale Lamellenzüge verbunden. Aber an einigen Stellen war sie durchbrochen, und zwar ganz evident durch eine Gewalt, welche die Krebszellen aus dem Innern der Cornea gegen die Oberfläche drängte, denn die Wundränder solcher Durchbruchstellen der Bowman'schen Haut waren nach aussen hervorgestülpt, zuweilen sogar umgeklappt; sie mussten also von innen gehoben sein, und zwar durch den dichten Strom carcinomatöser Zellen, welcher sich durch die Öffnung hindurchzwängte und nach dem Durchtritt auf der Oberfläche sich beglücklich ausbreitete, seine Zellen mit den Epithelmassen daselbst vermengend. Es kann wohl sein, dass alle diese Durchbruchstellen die normalen Poren zum Nervendurchtritt waren, doch fand man nun keine Nerven mehr darin. Lange, so schien es, hatte die Bowman'sche Haut dem Andrang von innen her Widerstand geleistet, und die carcinomatösen Massen, deren Ursprung wahrscheinlich an den zahlreichen Capillaren dicht unter der Grenzschicht zu suchen ist, gezwungen, das Corneaparenchym aus einander zu drängen, so dass seine Lamellen aus einander gerissen und aufgerichtet wurden; dann aber gab sie nach und wurde wahrscheinlich zunächst an den normalen Poren von dem Strom andrängender Krebszellen gehoben und zerrissen.

So sind wir unwillkürlich durch die Beschreibung der pathologischen Veränderungen selbst auf die Theorie ihrer Entwicklung gekommen. Aus meinen Präparaten, die ich übrigens jeder Zeit vorzulegen bereit bin, glaube ich schliessen zu dürfen:

1) dass dem Umsichgreifen eines Carcinoms reichliche Entwicklung von Blutgefässen in der Nachbarschaft vorausgeht;

2) dass von den Blutgefässen aus die Entwicklung der Krebszellen ihren Anfang nimmt;

3) dass das weitere Schicksal der Zellen wesentlich von den Bedingungen, welchen sie von Seiten ihrer Umgebung ausgesetzt sind, abhängt, also nicht oder doch nicht wesentlich von ihrer elterlichen Abstammung.

4) dass die destruierende Wirkung des Carcinoms zunächst darin begründet ist, dass die Zellen durch Wachsthum oder Anschwellung die Gewebe auseinander Sprengen, gerade wie man mit aufquellenden Erbsen einen Schädel sprengt.

Um den ersten Punkt zu beweisen, halte ich mich hauptsächlich an die reichliche Capillarentwicklung selbst in den Partien der Cornea, welche noch nicht von dem eigentlichen Tumor bedeckt waren, nach welchen hin aber dessen Ausbreitung mehr und mehr fortgeschritten war. Das Verhalten des Corneaparenchyms war an diesen Stellen ganz anders wie bei einer Entzündung, etwa einer

Keratitis pannosa oder profunda. Denn abgesehen von der Abwesenheit jeder Veränderung an den Corneakörperchen, war auch die Grundsubstanz keineswegs getrübt oder geschwellt, so dass während des Lebens der Einblick in die vordere Kammer keineswegs gehindert, und die Iris vollkommen klar, kaum in der Farbe verändert erschien. Die Gegenwart der Gefässausbreitung in der Cornea wurde trotz genauer Untersuchung bei seitlichem Licht nicht während des Lebens vermuthet. Das Mikroskop zeigte freilich auch hier schon einige Zellenhäufchen von den Capillaren ausgehend, aber sie waren sparsam und unbedeutend gegen die Massen in der unmittelbaren Nähe des Tumor. Auch in der Sclera fand sich die Infiltration mit kleinen Zellen nur so weit, als die Entwicklung neugebildeter Blutgefässe in ihrem vorderen Abschnitt stattgefunden hatte. Indessen die Cornea als ein sonst ganz von Gefässen freies Organ ist beweisender für die Ausbreitung des Carcinoms durch die Gefässe, denn ihre Entwicklung war eine viel auffallendere Erscheinung als die Einlagerung zerstreuter Zellenhaufen, die sich ganz offenbar an die Gefässe anschlossen, und in einer gewissen Abhängigkeit von ihnen zu stehen schienen. Anders wurde dieses Verhältniss allerdings an den Stellen, wo der Tumor darüber mehr in der Blüthe seines Wachsthum stand. Dort fanden sich enorme Zellenhaufen ohne Gefässe in sich zu bergen, aber an ihrer Peripherie fand man doch immer wieder Gefässe. Also nachdem die Entwicklung der Zellen an der Aussenseite der Gefässe begonnen zu haben scheint, können ihre Massen derartig wachsen, dass darüber das Gefäss ganz untergeordnet wird, aber doch ist das kein Grund zu leugnen, dass nicht die ganze Ernährung selbst der massenhaftesten carcinomatösen Körper aus den benachbarten Gefässen bezogen wird. Erst wenn diese durch den Druck von aussen comprimirt werden, hört dann die Ernährung auf und treten die schnelleren retrograden Metamorphosen ein.

Der Annahme, dass die Ausbreitung des Carcinoms durch die Gefässentwicklung im benachbarten oft noch ganz unveränderten Gewebe vorbereitet wird, stehen auch durchaus keine bekannten Thatsachen entgegen. Wenn man in dem Gewebe der Nachbarschaft früher Kern- und Zellenhaufen gefunden und sie als die ersten Elemente des um sich greifenden Carcinoms betrachtet hat, so ist das noch kein Widerspruch gegen die Annahme; dass diese

Haufen der Gefässentwicklung folgten. Aber gerade sehr gefässreiche Bindegewebe hat man sehr oft in der Umgebung und als Boden des Epithelialkrebses gefunden. Denn der entzündlich wuchernde Boden, den Förster häufig fand, und den Thiersch oft abbildete, ist jedenfalls gefässreich. Ueber den Grad der Trübung und Schwellung der parenchymatösen Theile finden sich keine bestimmten Angaben, aber ausdrücklich erwähnt Thiersch den grossen Gefässreichthum des benachbarten Bindegewebes. Zur Bestätigung braucht man nur einen Blick auf die Zeichnungen seines Atlas zu werfen: Taf. III. Fig. 2; Taf. VI. g, h, i; T. VII. e; Taf. VIII; Taf. IX. Fig. 4; Taf. X. Fig. 1 u. 2; Taf. XI. Fig. 1 u. 3. In einem Falle (VIII.) fand er 3—4mal so weite Stammgefässe der Papillen, ein Stroma von fast cavernösem Aussehn. Ebenso die Abbildungen Billroth's in der Allgemeinen Chirurgie. Ganz abgesehen von der theoretischen Erklärung, wodurch man diesen Gefässreichthum in der Umgebung des Carcinoms bisher erklären wollte, begnüge ich mich vorläufig, die Thatsache zu constatiren, dass man ihn sehr häufig gefunden hat. Auch starke Verdickungen der Arterienhäute in dieser Gegend bildet Thiersch auf Taf. X. ab, Veränderungen, wie man sie gewiss nicht bei jeder entzündlichen Wucherung, sondern eben in der Nachbarschaft des Epithelialkrebses findet. In meinem Falle war in der Cornea jedenfalls keine entzündliche Wucherung vorhanden, da die Gefässe in einem vollständig unveränderten durchsichtigen Parenchym lagen, dessen ursprüngliche Zellen nicht einmal verändert waren. Wäre eine wirkliche Keratitis vorhanden gewesen, so würde ich sehr gern bei der gebräuchlichen Annahme stehen geblieben sein, dass eine entzündliche Reaction durch das Eindringen epithelialer Wucherungen in die Tiefe hervorgerufen wäre. Aber obwohl sich entschieden carcinomatöse Massen im Corneagewebe zerstreut und zusammengeballt fanden, fehlten doch sehr wesentliche Merkmale der Entzündung, und nur eine reiche Gefässumbildung war eingetreten. Unter den oben angezogenen Fällen findet sich nur in dem von Althof untersuchten eine Mittheilung über das Verhalten der nächstbenachbarten Corneasubstanz. Dort heisst es, dass gefässhaltige Fäden in die oberflächlichen Corneaschichten eindringen und sich mit üppiger Zellwucherung umgeben zeigten. Da aber von dem Charakter dieser Zellen nichts gesagt ist, so dürfen wir sie den unserem Falle ana-

log für Krebszellen ansprechen, ohne dass vielleicht die Corneakörperchen Theil genommen hatten an der Wucherung; denn die Cornea war verdünnt, was eine entzündete nicht sein kann. Es ist auch wohl bemerkenswerth, dass v. Gräfe ausdrücklich erwähnt, dass keine entzündliche Schwellung, sondern nur geschlungelte Venen und eine Spur seröser Durchtränkung der Conjunctiva in der Umgebung des Canceroïds von ihm beobachtet wurde. Uebrigens bin ich weit entfernt, die Möglichkeit entzündlicher Prozesse, die denn doch wohl unzweifelhaft wirklich oft constatirt sind, in der Umgebung der Carcinome zu leugnen, mir kommt es nur auf die Thatsache an, dass auch da, wo viele Zeichen der Entzündung fehlen, doch eine sehr reiche Gefässentwicklung auftreten kann, welche zum Carcinom führt.

Zur Entzündung gehört meines Wissens die trübe Schwellung der Gewebe, an welcher sich, wie ich in der Cornea an Wundrändern beobachtet habe, die Grundsubstanz derselben ebensowohl theiligt, wie die zelligen Elemente. Deswegen möchte ich auch die papillären Wucherungen, welche sich in unserem Falle aus der Grenzgegend hervor bis zur Oberfläche des Tumor erhoben, nicht entzündliche nennen. Die Gefässentwicklung überwog bei weitem über die Bildung des zarten schwer zu entdeckenden Gerüsts von Bindegewebe, welches frei von jeder elastischen Faser war. Namentlich in den oberflächlichsten Theilen verdienten die dünnen, mit Cylinderepithel besetzten Papillen den von Althof gebrauchten Ausdruck Fäden sehr wohl. Unmittelbar an und zwischen ihnen lagerten die Ballen von Krebszellen. Der Gegensatz zu einer entzündlichen Wucherung auf einer normalen Wundfläche ist sehr auffallend. Hier sind die Gefässe von kräftigem Bindegewebe voll Körperchen, die zu elastischen Fasern ausgewachsen, getragen; die Lymphzellen mögen noch so massenhaft darin vertheilt sein, sie verdecken nie die kräftige Faserung ganz; dort dagegen werden selbst die enorm erweiterten Capillaren, geschweige das zarte Gerüst, fast bis zur Unkenntlichkeit von riesigen Massen von Zellen jeder Grösse und Form verdeckt, und können oft nur durch auflösende Reagentien zum Vorschein gebracht werden.

Schlaffheit ist der Charakter aller Neubildungen in diesem Prozess. Die Form und Verästelung der Gefässe erfolgt nicht baumförmig nach dem gewöhnlichen Typus, sondern zeigt sich aufs

Aeusserste abhängig von den Eindrücken der Umgebung, in der Cornea von dem starren gradlinigen Verlauf der Fasern und Saftkanäle, zwischen den Zellenmassen auf der Höhe des Tumor waren sie enorm erweitert. Ueberall fanden sich sehr zahlreiche weisse Blutkörperchen neben dem rothen Inhalt, und schienen hauptsächlich der Wandung anzulagern. Alles dies deutet, nachdem wir von dem entzündlichen Charakter dieser Erscheinungen abstrahirt haben, auf eine erhebliche Verlangsamung des Blutrückflusses in den Venen, Verlangsamung oder Verhinderung der Resorption. Der Neubildung von Capillaren und Zellen ausserhalb derselben war kein Hinderniss in den Weg gelegt, wohl aber dem schnellen Durchströmen des Blutes und der Aufsaugung der Zellen. Das ist denn eine schon vielfach bemerkte Erscheinung, die bei allen Epithelialkrebsen vorkommen scheint. Köster <sup>1)</sup> fand constant Erweiterung der Capillaren und auch der grösseren Blutgefässe, ausserordentlich häufig auch solche, „die zahlreiche farblose Zellen enthalten, ja oft ganz vollgepfropft von solchen sind, so dass nur wenige rothe Blutkörperchen sich neben ihnen aufhalten.“ Er deutete diese Erscheinung nicht als Symptom der Entzündung. Thiersch fand die Gefässwandungen beim destruirenden Papillom dicker als bei entzündlichen und schnell wachsenden Wucherungen. Virchow <sup>2)</sup> findet als charakteristische Eigenschaft des Krebses eine Compression der Venenstämme durch das Wachsthum der Geschwulst selbst, gegen dessen Druck die Arterien länger Widerstand leisten. Wenn ich in unserem Fall diese Ursache nicht speciell nachweisen konnte, so ist das bei der Allgemeingültigkeit derselben auch wohl nicht nöthig.

Die Natur der Zellen, welche die Hauptmasse unseres Tumor constituirte, berechtigt uns ohne Zweifel, denselben ein Cancroid oder Epithelialkrebs zu nennen. Denn wenn auch sehr zahlreiche runde kleine Lymphzellen im unterliegenden Stroma und in der Umgebung der Haufen von grösseren Zellen vorhanden waren, so ist doch das charakteristisch für neugebildete Epithelialzellen, dass sie ohne Zwischensubstanz eng aneinander in grossen rundlichen und eckigen Formen zusammengehäuft sind; und wenn noch die grossen Kerne häufig die Neigung zur hyalinen Degeneration zeigen, und so degenerirte Zellen den Mittelpunkt bilden, um welchen sich

<sup>1)</sup> Die Entwicklung der Carcinome. 1869.

<sup>2)</sup> Die krankhaften Geschwülste. I. S. 108.

glattere kleinere eckige Zellen rings anschliessen, so hat man damit den Typus epithelialer Wucherungen, selbst wenn man auch nicht die ganz glatten verhornten grossen Zellen dabei findet, wie sie etwa Thiersch auf Taf. XI. Fig. 7 abbildet und wie sie durch Förster's Atlas bekannt sind. Die grössten Zellenformen mit hyalinem Kern lagerten ungefähr in der Mitte desjenigen Tumorthells, welcher sich über die Oberfläche der Cornea und Sclera erhoben hatte; fast dieselbe Grösse erreichten einzelne Zellen in den oberen Schichten der Cornea, und kleinere Formen lagerten in der oberflächlichsten Schicht des Tumor so wie in der Peripherie aller der Ballen, deren Centra von den grössten Formen gebildet wurden. Auf der Bowman'schen Haut wie auf der Oberfläche der feinen Papillen fand sich ein Cylinderepithel von nicht sehr regelmässiger Form, welches nach aussen hin alle möglichen Uebergänge von länglichen zu rundlichen Formen darbot. Aber von den kleineren epithelialen Formen aus verfolgte man auch alle möglichen Uebergänge zu den rundlichen Lymphzellen im Stroma, deren kleinste Formen unmittelbar an die Wandung der Gefässe sich anschlossen. Ebenso wenig wie Waldeyer bei seinen viel zahlreicheren Untersuchungen habe ich ein Beispiel von deutlicher Theilung einer Zelle in zwei gefunden, wenn auch einmal zwei Kerne in einer Zelle oder ein eingekerbter Kern darin vorkamen. Wenn überhaupt die Verfolgung einer continuirlichen Reihe von Uebergängen aus einer Form in die andere am anatomischen Präparat den Beweis liefern kann, dass das Wesen aller dieser Formen dasselbe ist, nur modificirt durch örtliche und zeitliche Verhältnisse, so ist dies an meinen Präparaten entschieden der Fall, und habe ich daher die Ueberzeugung bekommen, dass sämtliche kleine rundliche Lymphzellen nur die Vorstufen zu den epithelialen Gebilden aller Formen darstellten.

Die Beobachtung des continuirlichen Uebergangs von den kleinen Rundzellen im Bindegewebe bis zu den weitest vorgeschrittenen Formen des Epithelialkrebses ist auch nicht neu. C. O. Weber vermisste ein Reagens zur Unterscheidung genuiner Epithel- und Bindegewebszellen, worauf Waldeyer <sup>1)</sup> entgegnete, dass dies eben in der Bildung verhornter Nester von Seiten der Epithelialzellen gegeben sei. Aber da diese erst spätere Entwicklungssta-

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. XLI. S. 512.



dien repräsentiren, so bleibt die Schwierigkeit ungehoben, die früheren Stadien beider Zellenarten zu unterscheiden. Klebs sah Uebergänge von einfach lymphoiden Zellen zu epithelialen beim Lippencarcinoid. Dabei sah er immer eine scharfe Grenzlinie zwischen Bindegewebs- und Epithelwucherung, und auf diese Grenzlinie legt Waldeyer ausserordentliches Gewicht, aber doch wird sie, wie er selbst zugibt, in späteren Stadien der Geschwulst unterbrochen, und dann ist es eben unmöglich, ferner die Bindegewebswucherung von der Epithelialwucherung zu trennen. Billroth erklärt zwar <sup>1)</sup>, dass er mit Thiersch und Waldeyer die strenge Grenze zwischen Epithelial- und Bindegewebsbildungen festhalte, und dass er das eigentliche Carcinom als eine wesentlich epitheliale Erkrankung betrachte, bei welcher die Infiltration und Wucherung des Bindegewebes sich nebenher betheilige; aber er findet doch in der Nähe von ganz exquisiten ächten Drüsencarcinomen harte secundäre Krebsknoten in Haut und Muskeln, welche sich als kleinzellige Infiltrate zwischen den Faserbündeln erweisen. Und Fig. 113 bildet er das Gerüst eines ächten epithelialen weichen Brustkrebses ab, wo „die dicken Balken reichlich mit jungen Zellbildungen infiltrirt sind, durch deren gruppenweise üppigere Entwicklung die Zahl der Alveolen stets vermehrt und so das Balkengewebe immer dünner wird.“ Diese jungen Zellbildungen im Bindegewebe gleichen aber vollkommen den lymphoiden Zellen in entzündetem Bindegewebe, wie er sie etwa in Fig. 53 abbildet. Ich führe noch die Beobachtung von Schüppel <sup>2)</sup> an, welcher in der Milz alle Uebergänge von lymphkörperartigen Zellen in Krebszellen beobachtete, und ferner die von Birch-Hirschfeld <sup>3)</sup>, der im Hodenkrebs die Carcinomzellen ebensowohl aus bindegewebigen Elementen ableitete wie aus epithelialen. In meinem Falle fand ich nun nicht allein die lymphoiden Zellen in der Grundsubstanz der Cornea und Sclera, sondern auch reichlich beigemischt den Anhäufungen grösserer epithelialer Zellen, sogar zwischen den Cylinderzellen auf der Cornea steckten sie vereinzelt, in den Gefässen, in der Wand der Gefässe, auf der äusseren Wand derselben häuften sie sich an, zeigten sich auch in einiger Entfernung davon, bisweilen weithin im Cornea-

<sup>1)</sup> Allgem. Chirurgie. S. 697—698.

<sup>2)</sup> Zur Lehre von der Histogenese des Leberkrebses. Arch. d. Heilk. IX. 4.

<sup>3)</sup> Zur Entwicklung des Hodenkrebses. Arch. d. Heilk. IX. 6.

parenchym zwischen dessen Spalten und schliesslich in den grossen Ballen von Krebszellen namentlich in ihrer Peripherie, so dass sie überall das am häufigsten in derselben Form wiederkehrende Element darstellten. Aber ich fand auch in wenig erweiterten Spalten und Lücken des Corneaparenchyms, also von dem Stroma der Geschwulst eng umschlossen, kleine Haufen grosser Krebszellen, meist in der Nachbarschaft — aber nicht der ganz unmittelbaren — von Gefässen neben vielen kleineren Lymphzellen. Ich ziehe daraus den Schluss, dass wenigstens in meinem Falle die lymphoiden Zellen die früheren Stadien der grösseren Krebszellen bildeten; denn dass die grösseren sich etwa in die kleineren verwandeln sollten, ist doch wohl nicht anzunehmen.

Blicken wir auf meine Abbildung Fig. 1, so finden wir allerdings eine sehr deutliche scharfe Grenze zwischen dem Stroma und den epithelialen Massen. Dieselbe würde sich auch bei Betrachtung der feineren Papillen finden, die sich von der Scleralgrenze aus erheben, nur dass dieselben schwer zur Anschauung zu bringen waren. Diese Grenze besteht einmal in der Bowman'schen Haut, soweit sie erhalten ist, und dann in den aufgerichteten zerklüfteten Lamellen der Cornea selbst, welche die weiten Hohlräume, die mit Zellen erfüllt sind, begrenzen. Aber die Zellen aller vorkommenden Formen respectiren nirgends diese Grenze; sie durchbrechen sie an vielen geeigneten Stellen, wo sie durchkommen können, indem sie bestimmten treibenden Kräften — Druck des Blutes und Widerstand der Gewebe — folgen. Die Lockerung der Gewebe aber scheint durch ihr Wachsthum, besonders da, wo sich viele anhäufen, bewirkt zu werden. Es kann also die Abgrenzung zwischen Corneasubstanz und Zellenhaufen uns nicht den geringsten Aufschluss über die Abstammung der Zellen selber geben.

Wenn nun auch das Verhalten der oberflächlichen Corneaschichten und namentlich der Bowman'schen Haut, die nicht nur an der abgebildeten, sondern auch an vielen anderen Stellen nach aussen emporgehoben erschien, den Eindruck hervorrief, als habe das Anschwellen der Zellenmassen in den Spalten des Parenchyms die Aufweitung derselben bewirkt, bis der steigende Druck von innen nach aussen einen Zellenstrom durch die Lücken der Bowman'schen Haut presste und trieb, so könnte man doch noch allenfalls behaupten, dass zuerst einige Epithelialzellen von der Oberfläche

durch die Bowman'sche Haut oder auf noch grösseren Umwegen eingewandert seien, und nun erst durch Wucherung und Vermehrung den gegenwärtigen Zustand erzeugt hätten. Es könnten dann die lymphoiden Zellen entweder Abkömmlinge der epithelialen oder auch in Folge des entzündlichen Reizes von Seiten der wuchernden Epithelialzellen aus den Gefässen gleichsam herausgelockt sein. Allein wenn unser früherer Schluss richtig war, dass die Epithelialzellen aus den lymphoiden hervorgingen, so hätten wir nun einen *Circulus vitiosus*, da die Epithelzellen Ursache und Folge der lymphoiden zugleich sein müssten. Uebrigens können wir diese Ansicht für alle diejenigen unangetastet lassen, die vor der Selbstständigkeit und Bösartigkeit der Epithelialzellen so viel Respect haben, dass sie sie mit Entozoenkeimen identificiren. Nur fürchte ich, dass man auf diesem Wege eher zu einer Cellular-Mythologie als Pathologie gelangte. Mir ist es vielmehr sehr wahrscheinlich geworden, dass alle Zellen in Form lymphoider Körperchen aus den Gefässen ausgetreten waren. Jedenfalls fiel es bemerkenswerth auf, dass die kleinsten, d. h. jüngsten, Zellen wesentlich massenhaft dicht um die Gefässe angehäuft waren, namentlich in der Sclerotica, woselbst begreiflicherweise die dicht verfilzte unnachgiebige Faserung ihrem Weiterücken hindernd entgegentrat, während in der — auch zu Eitersenkungen sehr geneigten — Cornea das Wandern der Zellen viel leichter vorwärts gehen konnte. Eng an die Gefässe der Sclera sich anschliessende Züge von lymphoiden Zellen hat neuerdings auch Berthold beim Sarcom der Choroidea und Sclera beobachtet<sup>1)</sup>. Da ich nun auch im Inneren der Gefässe so abnorm viele weisse Blutkörperchen fand, die genau mit den Lymphkörperchen draussen übereinstimmten, zumal da beide durch verhältnissmässig deutliche grosse Kerne ausgezeichnet waren, so liegt eine Identificirung beider jedenfalls sehr nahe. Nur in der Sclera erschienen einige Male die zunächst aussen an's Gefäss sich anschliessenden Zellen noch kleiner als die meisten Blutkörperchen, doch lässt sich das wohl mit einem Verlust an Protoplasma beim Durchtritt durch die Wandung vereinigen. Die in den Wandungen selbst darin steckenden Körperchen erscheinen auch schon kleiner. Jedoch wenn es heutzutage noch erlaubt ist, eine *Generatio aequivoca* von Zellen anzunehmen, wozu vielleicht Ar-

<sup>1)</sup> Arch. f. Ophth. XV. 1. S. 178.

nold's neuere Beobachtungen <sup>1)</sup> berechtigen, so dürfen wir den Durchtritt weisser Blutkörperchen aus den Gefässen im Epithelialkrebs nicht eher für erwiesen halten, als bis mehr Beobachtungen darüber vorliegen. Dass aber die Zellenproduction überhaupt von den Gefässen aus ihren Ursprung nimmt, dafür sprechen meine Präparate entschieden.

Thatsachen, welche entschieden dagegen sprechen, kenne ich nicht, sondern nur theoretische Reflexionen. Es klingt wohl wie eine thatsächliche Begründung, wenn Thiersch und mit ihm Andere behaupten, dass der primäre Epithelialkrebs nur da vorkomme, wo Bildungen des äusseren Keimblattes in der Norm vorhanden sind. Aber die Ausnahmen, die sich doch nicht ganz wegläugnen lassen, können nur auf eine sehr künstliche Weise erklärt werden, indem man verlängerte Talgdrüsen erst in den Knochen hineinwachsen lässt, ehe sich dort das Epitheliom entwickelt. Und die secundären Epithelkrebse in inneren Organen aus transportirten Epithelialzellen zu erklären, die sich dort wie Entzündungsreize oder wie Entozoenkeime verhalten sollen, ist eine mindestens sehr willkürliche Sache. Die Theorie ist eben nicht aus der Erfahrung abstrahirt, sondern die Erfahrung hat sich nach der Theorie von der specifischen Zellendescendenz richten müssen. Die specifische Krebszelle, die man eben beseitigt wähnte, ist in dieser neuen Form wieder aufgelebt, wird sich aber schwerlich länger darin erhalten können als früher.

Ich glaube nicht, dass der verstorbene C. O. Weber Recht hatte, die Hauptfrage für die Zukunft darin zu setzen, ob Epithelialzellen aus Bindegewebszellen abstammen können oder nicht. Das Schicksal und die Form einer Zelle wird meines Bedünkens durch ganz andere Umstände als durch ihre elterliche Abstammung bedingt. Die Krebsentwicklung scheint mir unter allen Verhältnissen ein Prozess zu sein, bei welchem unter Hyperämie und Gefässneubildung massenhaft Zellen geliefert werden, die zuerst klein und atypisch, nicht fortgeschwemmt und nicht oder nur langsam resorbirt werden, dafür aber wachsen und epitheliale Formen an solchen Orten bilden, wo normaler Weise Epithelien entstehen, dagegen mehr die Form von Bindegewebskörperchen annehmen, wo Binde-

<sup>1)</sup> Die Vorgänge bei der Regeneration epithelialer Gebilde. Dies. Arch. Bd. XLVI. 2. S. 168.

gewebe gebildet wird. Diese aphoristisch angedeuteten Vorstellungen passen, wie ich glaube, besser zu den Erfahrungen über Carcinome und Sarcome, als die bisher verbreiteten Annahmen. Durch Köster's Untersuchungen und Abbildungen wird es höchst wahrscheinlich gemacht, dass die Anfänge des Carcinoms sich stets in Lymphgefässen entwickeln. Dass aber gerade die Epithelien der Lymphgefässe es sein sollen, welche die Carcinomzellen produciren, den Beweis finde ich trotz einiger Bilder, die allenfalls in diesem Sinne gedeutet werden könnten, noch nicht geliefert, und derselbe dürfte auch wohl überhaupt recht schwer zu liefern sein. Im Uebrigen besteht kein unversöhnlicher Gegensatz zwischen Köster's Resultaten und meinen, mit Ausnahme etwa des einen Punktes, dass ich in der Corneasubstanz vereinzelte Häufchen offenbar sehr junger im Wachsthum begriffener Carcinomzellen fand, obwohl hier keine Lymphgefässe normaler Weise existiren. Dass sonst Köster auch im oder unmittelbar am Carcinom Blutgefässe, die voll weisser Blutkörperchen steckten, gesehen hat, ist oben schon erwähnt worden; und dass Carcinomzellen nach ihrer Entstehung sehr bald in Lymphgefässe gelangen, das scheint mir nach dem, was wir bis jetzt über den Zusammenhang des Lymphgefässsystems mit den Maschenräumen des Bindegewebes wissen, sehr begreiflich und sogar nothwendig. Dass sie sich dort als verstopfende Massen anhäufen, steht in Uebereinstimmung mit dem, was wir über die Verlangsamung der Resorption überhaupt bei diesem Prozesse gesagt haben.

Was nun den für den Gesamtorganismus gefährlichen Charakter des Epithelialkrebses betrifft, so ist es mir, wie ich schon angedeutet habe, unmöglich anzunehmen, dass derselbe in den Eigenschaften der Epithelialzellen selbst seine Erklärung finde. Warum entschliessen sich diese normalen Bestandtheile unseres Körpers plötzlich, sich regellos zu vermehren, und ihre Umgebung in entzündliche Reaction zu versetzen? Dass man ihnen so viel selbständige Handlungsweise zutraut, diese Tendenz von sich aus zu verfolgen unter Bedingungen, die man nicht weiter kennt und die man auch für Nebensachen zu halten scheint gegenüber dem autonomen Wesen der Zellen, das ist nur eine mythologische Umschreibung aber keine Erklärung der Thatsachen. Solchen Vorstellungen gegenüber ist Virchow's Anschauung von der Infection der Nachbarschaft primärer Geschwülste durch Keimstoffe, welche

in diesen gebildet werden, viel klarer gedacht. Er ist allerdings auch geneigt, wandernde Zellen, als Träger dieser Keimstoffe anzusehen, aber er lässt die Entwicklung neuer secundärer Krebsmassen durch den Reiz geschehen, welcher von jenen inficirenden Stoffen auf die normalen Gewebe ausgeübt wird, nicht durch eine rein parasitische Vermehrung jener wandernden Zellen. Bleiben wir vorläufig bei dieser Vorstellung stehen, so haben wir immer zwei Factoren, aus denen ein secundärer Krebsknoten hervorgeht: einmal den reizenden Keimstoff, welcher vom primären Heerde geliefert ist, und dann die Natur der normalen Gewebe, welche durch diesen Reiz zur abnormen Production veranlasst werden sollen. Nun wird aber nur das Gewebe desselben Körpers, in welchem der primäre Knoten sich entwickelte, durch solche Reize zur Production secundärer Knoten gebracht, nicht aber das Gewebe irgend eines anderen gesunden. Ich muss gestehen, dass mir diese Ueberzeugung aus der Fülle der neueren Experimente hervorgegangen ist, selbst wenn man sie noch nicht allgemein anerkannt hat. Freilich habe ich sie nicht allein nach den Versuchen an Thieren gewonnen, sondern zunächst aus chirurgischen Erfahrungen. Wie häufig hat sich ein Operateur eine Lymphangitis zugezogen, wenn er sich bei einer Operation verletzte oder reizende Stoffe in eine unbemerkte Hautwunde aufnahm, aber wann ist es je vorgekommen, dass ein Operateur sich ein Carcinom eingepflicht hätte? Mit Freude erinnere ich mich noch der ermahnenden Worte meines hochverehrten Lehrers Baum in Göttingen, wenn er im Colleg die Furcht seiner Zuhörer vor einer Infection durch Krebs bekämpfte. „Wir lassen die ärgste Jauche von Carcinomen jeder Art über unsere Finger laufen, und dürfen nicht die geringste Furcht vor einer Uebertragung haben, denn diese ist noch niemals erfolgt.“

Was will dem gegenüber die Beobachtung sagen, dass anscheinend ganz gesunde Körper plötzlich an Carcinom erkranken können? Sehr viele Körper sehen gesund aus und tragen doch die verderblichsten Krankheitsanlagen in sich. Die erbliche Anlage zur Phthise, zur Apoplexie, zur Hämophilie, lässt sich so wenig wie die zum Carcinom in jedem Stadium des Lebens erkennen. Mancher sieht gesund genug aus und hat doch atheromatöse Arterien, ist reizbarer, vulnerabler als Andere, kurz in der anscheinenden Gesundheit liegt kein Gegengrund, überall da wo Carcinom auftritt, eine krankhafte

Anlage der ganzen Constitution vorauszusetzen, und zu behaupten, dass da wo diese Disposition nicht ist, auch niemals der Keimstoff aus einem Carcinom oder ein anderer Reiz Veranlassung zur Krebsentwicklung geben wird.

Ich will keineswegs die durch Erfahrung überwundene Vorstellung von einer primären Krebsdyscrasie vertheidigen, ich will auch nicht sagen, dass in irgend einem der anatomischen Systeme des Körpers oder in welchem diese Anlage zu suchen ist, weil meine Erfahrung hierzu nicht ausreicht, ich will nur behaupten, dass eine constitutionelle Disposition für die Krebsentwicklung ein logisches Postulat ist, wenn wir unsere Vorstellungen darüber nicht mehr einem ebenfalls überwundenen groben Parasitismus entleihen wollen. Auch Thiersch kommt bei Gelegenheit einiger Erfahrungen auf diese Anschauung. Z. B. beobachtete er 1½ Jahre nach der Amputation einer carcinomatösen Hand ein Recidiv in der Narbe, zwischen welcher und dem primären Epithelialkrebs doch eine Strecke gesunder Haut von 6 Zoll gelegen hatte. Hier würde es jedenfalls sehr schwierig sein, sich vorzustellen, dass das Recidiv durch transportirte Zellen oder Keimstoffe vom primären Heerde aus entstanden sei; man kommt vielmehr zu dem Schlusse, dass dieselben constitutionellen Bedingungen, welche den ersten Tumor hervorriefen, auch bei der Entstehung des Recidivs wieder mitwirkten.

Der anatomische Hergang bei der Entwicklung eines primären Epithelialcarcinoms dürfte jetzt vielleicht für hinreichend aufgeklärt gelten. Auf einem hyperämischen — meistens schon jahrelang hyperämisch gewesen — Boden, der mit einer Epithelial- oder Epidermisdecke belegt ist, entstehen massenhaft kleine runde Zellen, die höchst wahrscheinlich aus den Gefässen ausgetreten sind, jedenfalls zuerst dem Lauf der Blutgefässe folgen, dann aber haufenweis die Maschen des Bindegewebsstroma lockern, indem sie anwachsen zu epithelialen Formen. Zugleich vermehrt und verdickt sich die darüberliegende Decke nebst ihren drüsigen Fortsätzen durch Zellen, die mit jenen Rundzellen wohl auch einen gemeinschaftlichen Ursprung haben müssen, und an geeigneten nachgiebigen Stellen die Grenzschicht des Bindegewebes durchbrechen. Der Prozess setzt sich fort durch continuirliche Neubildung von Blutgefässen nebst sehr geringer Bindegewebsbildung aber fortgesetzter Auffaserung des Mutterbodens, dessen Reste oft papillären Wucherungen gleichen,

wo aber die Papillen nicht mit regelmässigen Gefässschlingen ausgestattet sind und dadurch sich oft als aufgerichtete Stromatheile charakterisiren, die hyaline Entartung und Verhornung der Epithelialzellen sind als regressive Metamorphosen unter dem Einfluss der Stagnation der Ernährungssäfte und der verlangsamten Resorption aufzufassen. Dass Necrose und Ulceration hinzutritt, ist aus denselben Gründen abzuleiten; dass die Zellen sehr bald feine Lymphgefässe füllen, folgt aus ihrem Eindringen in die Maschen des Bindegewebes. Dass aber die Stagnation des Blutes so gross und die Resorption so verlangsamt ist, dass neben den Gefässen bei weitem nicht so viel Bindegewebe gebildet wird, wie in der Entzündung, dass nicht so viel Flüssigkeit ausgeschieden wird, um die Zellen rasch fortzuspülen, dass diese vielmehr auf ihrer langsamen Wanderung Zeit bekommen, zu grossen epithelialen Formen anzuwachsen, und dadurch ihre Umgebung auseinanderzusprengen, der Grund hierfür ist vorläufig unbekannt. Er mag zusammenhängen mit Atherose der Arterien, welche nach Thiersch ein begünstigendes Moment für die Entwicklung und namentlich für die Ulceration des Krebses ist; er mag auch mit dem Nachlasse des Blutdruckes und der Herzkraft im höheren Lebensalter zusammenhängen, jedenfalls werden wir zu seiner Erklärung auf allgemeinere Ursachen, auf eine constitutionelle Disposition hingewiesen. Diese Disposition kann nicht die einzige Ursache der Carcinomentwicklung sein, der Einfluss äusserer traumatischer Reize scheint mir unzweifelhaft mitzuwirken, und wo solche Reize niemals eintreten, da mag die Disposition das Leben hindurch niemals zur Erscheinung kommen.

## Erklärung der Abbildungen

### Tafel I.

- Fig. 1. Verticaldurchschnitt des Tumor bei Lupenvergrösserung.
- Fig. 2. Verticalschnitt durch den oberen Theil der entarteten Cornea unterhalb des Tumor. a Cylinderepithelzellen auf der Bowman'schen Membran, welche nach oben sich mit rundlichen und unregelmässigen Zellen der darüber liegenden Krebsmasse vermengen. Einzelne kleine rundliche Zellen ähnlich den Lymphkörperchen stecken häufig dazwischen. b Bowman'sche Membran, theils zusammenhängend mit den aufgerichteten Lamellen der Cornea, theils von Carcinomzellen emporgewölbt und durchbrochen. c Dicht



unter der Bowman'schen Haut einige Querschnitte von Blutgefässen, gefüllt und umgeben von Lymphkörperchen. d Carcinomatöse Körper in den erweiterten Maschen des Corneagewebes. e Kleine Haufen carcinomatöser Zellen im Corneaparenchym. f Corneasubstanz mit schräg durchschnittenen, zum Theil deutlich mit Lymphkörperchen angefüllten Blutgefässen. Lymphkörperchen zeigen sich überall im Parenchym zerstreut, dichter gegen die Oberfläche hin, die normalen Corneakörperchen scheinen daneben unverändert in ihren Spalten zu liegen, und bieten dasselbe Aussehen wie überhaupt auf Verticalschnitten durch ältere Hornhäute.

Fig. 3. Stück von einem Verticalschnitt durch die Cornea, in welchem das Lumen eines sehr grossen neugebildeten Blutgefässes klappt. Der rothgefärbte Inhalt des letzteren zeigt sehr zahlreiche weisse Blutkörperchen, welche theilweis noch so gut erhalten sind, dass man ihre Kerne erkennt. Die Aussenwand des Gefässes ist nur an einigen Punkten in unmittelbarer Berührung mit den rundlichen Infiltrationszellen, welche der grösseren Masse nach in einiger Entfernung das Corneaparenchym durchsetzen und sich dort anhäufen, hauptsächlich nach der oberen Seite hin, sparsamer nach der unteren.

Fig. 4 u. 5. Gefässabschnitte auf Flächenschnitten und neugebildete unregelmässig ausgebuchtete Capillaren, die im Begriff zu stehen scheinen, durch seitliche Sprossen sich an verschiedenen Stellen auszudehnen. Der Inhalt besteht grossentheils aus weissen Blutkörperchen, welche mit den Infiltrationszellen in der Umgebung identisch zu sein scheinen, während einige Stellen der Wandung auch so gedeutet werden können, als fände eine Wucherung der wandständigen Kerne statt. In einiger Entfernung von den Gefässen finden sich beträchtlich vergrösserte Infiltrationszellen mit scharfrandigem grossem Kern und sehr hellglänzendem Parenchym. Die Vergrösserung ist für alle 4 Zeichnungen = 1 : 340.