

XXVI.

Primärer Krebs der Trachea und Bronchien.

Von Dr. Langhans in Marburg.

(Hierzu Taf. XIII.)

Primäre Krebse der Bronchien und Trachea sind jedenfalls eine der grössten Seltenheiten. Nach Förster sind sie noch nicht beobachtet, Rokitansky (Pathol. Anatomie 3. Aufl. III. 26) beschreibt eine vom Bronchialstamme an auf seine Verästelung fortgesetzte krebsige Entartung, wobei die Wände der Bronchien verdickt, rigid, das Lumen derselben verengert, die innere Fläche derselben höckerig, uneben erscheinen.“ Aber er bemerkt, dass zugleich Carcinom der Bronchialdrüsen und ausgebreitetes Carcinom der Costalpleura vorhanden ist und die Erkrankung wohl von diesen ausgeht.

Der folgende Fall beweist, dass Bronchien und Trachea den Ausgangspunkt von primärem Krebs bilden können.

Patient, ein Mann von gegen 40 Jahren, litt seit etwa 1 Jahre an Symptomen, die auf eine Stenose der Bronchien und besonders des rechten Bronchus hindeuteten. Die Ursache der Stenose war unmöglich zu eruiren. Er starb schliesslich in einem der in letzterer Zeit sich öfters wiederholenden Erstickungsanfälle.

Die Section wurde unter möglichst ungünstigen äusseren Umständen, namentlich bei sehr mangelhafter Beleuchtung vorgenommen. Es konnten blos die Organe der Brusthöhle genauer untersucht werden; die der Bauchhöhle ergaben bei rascher Besichtigung nichts Abnormes, namentlich keine krebsigen Einlagerungen. Auch in der Brusthöhle fand sich mit Ausnahme der Veränderung der Luftwege nichts Erwähnenswerthes. Die Lungen waren normal, lufthaltig; die Bronchialdrüsen geschwellt und stark melanotisch, ohne krebsige Einlagerung. An den Luftwegen war von aussen nichts Abweichendes zu erkennen; erst beim Aufschneiden derselben ergab sich, dass ihre Wandungen in der Umgebung der Theilungsstelle der Trachea in hochgradiger Weise erkrankt waren. Der beigegebenen trefflichen Abbildung, die ich der Güte des Herrn Prof. G. Wagener verdanke, brauche ich nur wenige erläuternde Worte hinzuzufügen. Die Trachea und Bronchien erscheinen von hinten, also jene im häutigen Theil aufgeschnitten. Im grössten Theil der Trachea vom Larynx an abwärts, ist ihre Wand nicht verdickt; die Knorpelringe schimmern sowohl durch die Schleimbaut, als auch nach aussen durch das adventitielle Bindegewebe hindurch. Die Verdickung reicht im häutigen Theil am höchsten über die

Theilungsstelle hinauf, etwa 4 Cm., im knorpeligen nur 2—3 Cm. Die Schleimhaut über derselben ist glatt, nur auf der Höhe der Verdickung uneben, leicht warzig; die Drüsenmündungen sind erweitert und in der Richtung der Längsaxe der Trachea in die Länge gezogen. Die Verdickung betrifft vorzugsweise die bindegewebige Adventitia auf der Aussenseite der Knorpelringe oder der glatten Muskelfaserbündel, deren Querschnitte im häutigen Theil als kleine, ovale oder runde, stark transparente Felder dicht unter der Oberfläche der Schleimhaut zu erkennen sind. Die grösste Dicke der Adventitia beträgt 6 Mm., die der Schleimhaut höchstens 2 Mm. Aehnlich sind die Verhältnisse an den Bronchien, an denen übrigens die gleichmässige Verdickung wahrscheinlich noch weit in die feineren, nicht dilatirten Bronchien reichte, ein Umstand, der bei der Section in Folge der schlechten Beleuchtung übersehen wurde. Gerade auf die Theilungsstelle der Trachea und die Anfangstheile der grossen Bronchien fällt die stärkste und ungleichmässige Verdickung der Schleimhaut. Hier finden sich auf der hinteren und unteren Seite der Trachea halbkuglige glatte oder leicht höckerige, bis 7 Mm. hohe Knoten, welche mit breiter oder etwas eingeschnürter Basis aufsitzen und in den rechten Bronchus noch $2\frac{1}{2}$ Cm. weit hineinreichen. Ferner ist die Mündung des rechten Bronchus noch dadurch stark verengt, dass an den übrigen Seiten seiner Wand auf der gleichmässig verdickten Schleimhaut eine Reihe von kleineren warzigen Erhebungen aufsitzt, die in Verbindung mit jenen stärkeren Knoten sein Lumen ringförmig umgibt und einschnürt. Im Uebrigen ist die Bronchialwand mehr gleichmässig verdickt mit einzelnen stärkeren, längsverlaufenden Erhebungen versehen. Die Consistenz der starken Wulstungen war weich; die Schnittfläche quoll etwas hervor und war von weisslicher Farbe, jedoch ohne merklichen Saft.

Die mikroskopische Untersuchung der grösseren Knoten ergab ihre krebssige Natur; man unterscheidet in ihnen zweierlei Elemente: ein bindegewebiges Gerüst mit netzförmiger Anordnung und in dessen Maschen Zellennester. Die Zellen sind klein, polyëdrisch oder seltner cylindrisch, haben einen deutlichen, nicht besonders grossen Kern mit Kernkörperchen und eine geringe Menge von Zellsubstanz; sie stehen im Ganzen den Zellen der unteren Epidermisschichten am nächsten. Sie sind ohne Zwischensubstanz in grösserer Zahl vereinigt zu Zapfen oder Cylindern von 0,04—0,08 Mm. Breite, die ganz an die ähnlichen Gebilde des Krebses und Cancroides erinnern und oft mit einem deutlichen scharfen Contour umgeben sind, so dass man an eine umschliessende Membrana propria denken könnte; allein mit Sicherheit ist eine solche nicht nachzuweisen; die periphere Lage von Zellen hat Cylinderform. Sie liegen sehr dicht und sind durch nur schmale Züge eines bindegewebigen, an elastischen Fasern reichen Stromas von einander getrennt. Sie sind indessen nicht gegen einander abgeschlossen, sondern hängen, wie man beim Verändern des Focus leicht sehen kann, unter einander zusammen. Ein Lumen existirt in ihnen nicht.

An den übrigen Stellen der Schleimhaut finden sich dieselben Elemente in derselben Anordnung. Jedoch sind die Stromabalken breiter, so breit wie die Zellnester oder nur etwas schmaler, so dass hier die Natur der letzteren als untereinander vielfach zusammenhängender Zellstränge deutlicher hervortritt. Ihre gleichmässige oder nur allmählich sich verändernde Breite beträgt durchschnittlich

0,015 Mm. und steigt bis zu 0,03 Mm.; sehr häufig ist sie geringer; in manchen liegen auf dem Querschnitte nur 1 oder 2 Zellen. An Stellen, wo normal keine Drüsen sind, vorzugsweise in tieferen Schichten der Adventitia finden sich Stränge mit Lumen und einer einfachen oder doppelten Lage schöner Cylinderzellen, also Kanäle von fast constanter Breite bildend, mit einem der Längsaxe der Trachea parallelen Verlauf. Die Zellstränge in der Schleimhaut verlaufen mit der Oberfläche derselben parallel oder steigen in schräger oder senkrechter Richtung zu ihr empor; namentlich sind die Drüsenausführungsgänge von solchen senkrecht aufsteigenden Zellsträngen begleitet. Mit dem Epithel stehen sie in keiner Verbindung, sondern biegen unter demselben in andere Richtungen um. Sie liegen in allen Schichten der Schleimhaut, in der oberflächlichsten direct unter dem Epithel, in der darauf folgenden elastischen, deren Fasern zur Seite geschoben sind, und am reichlichsten in der Drüsenschichte, die durch die Submucosa mit dem Knorpel verbunden ist und keine Spur mehr von Drüsen enthält, und reichen in der Submucosa bis auf den Knorpel, dessen Perichondrium vollständig von ihnen durchsetzt ist.

Die mikroskopische Zusammensetzung ist also ganz die der weichen Krebse der Schleimhäute; es liegt der höchst seltene Fall von primärem Krebs der Trachea und Bronchien vor.

Sollte etwa Jemand daran Anstoss nehmen, dass keine secundären Affectionen namentlich der Bronchialdrüsen vorhanden sind, der bösartige Charakter des Krebses also fehle, so muss ich auf das Verhalten der Muscularis aufmerksam machen. Es findet sich allerdings nicht die Hypertrophie des musculösen und bindegewebigen Theiles dieser Haut, wie constant bei Magen- und Darmkrebs. Die Veränderungen laufen vielmehr darauf hinaus, dass an Stelle der compacten, nur von schmalen, bindegewebigen Septa durchsetzten Muskelmasse ein bindegewebiges Stroma tritt, in der sich ganz dieselben Zellstränge wie in dem übrigen Krebse finden.

Zwischen den 3 Geweben findet sich an Stellen schwächerer Entartung folgendes Verhalten; Zellstränge, Bindegewebsbündel und Muskelfasern laufen parallel nebeneinander, so dass die aus etwa 3 Zellreihen im Querschnitt bestehenden Zellstränge und die Interstitien zwischen ihnen gleich breit oder letztere doppelt so breit sind, wie jene. In den Interstitien liegen nun Bündel von Bindegewebe und Muskelfasern in der Art, dass die Muskelfasern durch das Bindegewebe von den Zellsträngen getrennt werden und nur selten diesen direct anliegen. An anderen Stellen ist von den Muskelfasern nichts mehr vorhanden, sie sind ganz ersetzt durch Zellstränge und zellenarme Bindegewebsbündel, welche in derselben Richtung wie die verdrängten Muskelfasern verlaufen, also quer, die

einzelnen Knorpelringe untereinander verbindend; häufig ist analog der Anordnung der Muskeln in einzelne Bündel eine Anzahl solcher Zellstränge von einer breiten concentrischen Schicht von Stroma ohne Zellstränge umfasst und deutlich gegen andere ähnliche Gruppen abgesetzt; an anderen Stellen ist diese Abgrenzung verwischt dadurch, dass die Zellstränge innerhalb der ehemaligen Muskelbündel mit den ausserhalb derselben gelegenen in reichlicher Verbindung stehen.

Steht schon der Befund eines primären Krebses der Tracheal- und Bronchialwand einzig da, so vermehrt sich das Interesse noch bedeutend durch die Sicherheit, mit der sich die Schleimdrüsen als Ausgangspunkt der ganzen krebsigen Bildung erkennen lassen. Diese Sicherheit liegt ebensowohl darin, dass an den Grenzen der Anschwellung leicht eine vollständige Entwicklungsreihe der Drüsenendbläschen zu den Krebszellsträngen sich gewinnen lässt, als auch hauptsächlich in der typischen Lagerung, welche die Drüsen dieser Theile besitzen und die den Nachweis der Localität der ersten Veränderungen sehr erleichtert. Die Drüsen finden sich bekanntlich in den häutigen Zwischenräumen zwischen je 2 Knorpelringen, ragen etwas auf die innere der Schleimhaut zugewandte convexe Fläche der Knorpel herüber und fehlen nur auf der Höhe der letzteren. Ebenso ragen sie etwas über die äussere Fläche der Knorpelringe hervor, in die nächsten Schichten der Adventitia hinein. In letzterer bilden sie also schmale, quer verlaufende Bänder, die den häutigen Ringen der Trachea entsprechen und mit fast gleich breiten, rein bindegewebigen Bändern auf der Aussenseite der Knorpelringe abwechseln. Hier lässt sich constatiren, dass im Beginn nur die drüsenhaltigen Partien afficirt sind, dass die drüsenfreien Streifen erst später, nachdem bedeutende Veränderungen in jenen vorhergegangen, ergriffen werden. Continuirlich ist die Drüsen-schicht nur im häutigen Theil der Trachea auf der Aussenfläche der Muscularis.

Der Prozess, durch den aus den Epithelien der Drüsenendbläschen schliesslich die Krebszellstränge entstehen, ist nicht in allen Stadien derselbe. Es kann dies letzte Ziel auf verschiedenem Wege erreicht werden, und zwar sind 2 Arten zu unterscheiden. Entweder geht der Entstehung der Krebszellstränge eine Vergrösserung der Endbläschen vorher, oder dieselbe fehlt. Da die erstere Art

die gewöhnliche ist und alle überhaupt vorkommenden Vorgänge in sich vereinigt, so will ich sie der folgenden Beschreibung zu Grunde legen.

Man kann bei ihr folgende Stadien unterscheiden: 1) bedeutende Vergrösserung der Endbläschen bis auf das 8—10fache des normalen Durchmessers, z. Th. mit Erhaltung des Lumens und einer ein- oder mehrschichtigen Epithellage, z. Th. mit völligem Schwund des Lumens durch Anfüllung mit Zellen. 2) Damit geht Hand in Hand eine Ortsveränderung, eine Dislocation der Endbläschen; sie drängen sich in die angrenzenden bindegewebigen Schichten hinein, und werden dann durch breitere bindegewebige Züge von einander getrennt. 3) Verlust der *Membrana propria*, wahrscheinlich durch Auffaserung, der öfters eine Verdickung vorherzugehen scheint. 4) Zerfallen der vergrösserten Endbläschen in einzelne untereinander zusammenhängende Zellstränge und Auswachsen der letzteren nach allen Richtungen in die drüsenfreien Streifen der *Adventitia* hinein, wobei die von verschiedenen Endbläschen aus entstehenden in der mannichfachsten Weise in Communication treten. — Die andere Art der Umbildung ist etwas abgekürzt. Es fehlt die anfängliche Vergrösserung der Drüsenbläschen und demgemäss auch der schliessliche Zerfall derselben; die Zellstränge wachsen vielmehr direct aus den normal grossen Endbläschen hervor, deren Lumen bald erhalten, bald von Zellen erfüllt, deren *Membrana propria* geschwunden ist. — Damit ist der eigentliche Charakter der Neubildung erreicht, an welcher sich also blos die Endbläschen der Drüsen betheiligen und nicht die Ausführungsgänge. Letztere bleiben intact. Im Wesentlichen gilt dies auch vom bindegewebigen Stroma; jedenfalls sind dessen Veränderungen nur sehr beschränkt, die Anhäufung von runden, lymphoiden Zellen durchaus unbeständig; ich habe mich nicht mit Sicherheit von einer Neubildung des Stroma's innerhalb der Schleimhaut und *Adventitia* überzeugen können. Indess bin ich weit entfernt, eine solche überhaupt läugnen zu wollen; beweisen doch schon die oben beschriebenen Veränderungen der *Muscularis* das Vorkommen derselben.

Für die gesonderte Betrachtung der einzelnen Stadien ist zunächst hervorzuheben, dass nicht alle benachbarten Drüsenendbläschen zu gleicher Zeit sich verändern, sondern es werden die in den tieferen und mittleren Lagen der Drüsenschichte gelegenen zuerst

befallen, während die in den oberen, also direct unter der Muscularis oder in der Mucosa erst später erkranken. So findet man selbst auf der Höhe der Entartung hier und da die der Muscularis benachbarten Endbläschen noch von normaler Grösse, mit Lumen und normalem Epithel, ja manche sogar kleiner, scheinbar atrophisch; an anderen Schnitten zeigen sich aber auch die Endbläschen dieser Schichten bedeutend vergrössert, ganz mit Zellen vollgepropft und z. Th. im Stadium des Zerfallens. Ich hebe dies Verhalten ausdrücklich hervor; wir werden dadurch zur Vorsicht bei der Beurtheilung ähnlicher Vorgänge an anderen Drüsen gemahnt; wir dürfen aus dem Vorkommen von normalen oder auch scheinbar atrophischen Endbläschen an den Stellen der stärksten Veränderung nicht schliessen, dass die Drüsen überhaupt nicht den Ausgangspunkt der Erkrankung bilden.

Die Vergrösserung der Endbläschen kann sehr verschiedene Grade erreichen; ihr normaler Durchmesser beträgt 0,05 bis 0,08 Mm., der der vergrösserten durchschnittlich 0,2—0,3 Mm., an manchen sogar 0,5 Mm., also das 6—10fache des normalen Maasses. Ihre Gestalt verliert dabei meist die regelmässige Kugelform; sie wird oval, länglich, oder wo sie sehr dicht liegen, polyedrisch gegeneinander abgeplattet. Sie sind entweder ganz von kleinen, polyedrischen Zellen ähnlich denen des Malpighi'schen Netzes angefüllt, oder nur von einer oder wenigen Lagen von Epithelien ausgekleidet, von denen die äusserste Lage aus Cylinderzellen, die inneren aus dicken Pflasterzellen bestehen. Neben diesen entschieden vergrösserten Endbläschen finden sich noch andere kleinere, die von den normalen sich wesentlich durch das Epithel unterscheiden. Die normalen Epithelien sind nemlich kegelförmig und sitzen mit der breiten Basis der Membrana propria auf, mit dem sich verjüngenden Ende sehen sie nach dem engen Lumen hin, ihre Zellsubstanz ist sehr blass, so dass sie frisch innerhalb der Drüse nur an der radiären Streifung der centralen Masse (den Grenzlinien der einzelnen Zellen) zu erkennen sind. In den erwähnten Endbläschen aber sind die Zellen sehr deutlich, mehr cylindrisch und im Ganzen niedriger; ihre Substanz ist dunkelkörniger. Uebrigens richtet sich nicht die Grösse der Endbläschen nach der Menge der eingeschlossenen Zellen. Es sind nicht etwa die grössten ganz von Zellen erfüllt und die weniger grossen nur von ein- oder mehr-

schichtigem Epithel mit Erhaltung des Lumens ausgekleidet; sondern man findet sehr grosse Endbläschen mit nur einer Lage von Epithelzellen, andere mit mehreren Lagen, andere ganz davon erfüllt. Ganz ebenso bei denen von geringerer Grösse. Wir können deshalb den Grund des Wachstums nicht ausschliesslich in der Vermehrung der Drüsenzellen suchen; wir müssen noch ein anderes Moment zu Hülfe nehmen, dessen Constatirung durch das Mikroskop vorläufig unmöglich ist. Man mag dieses in einer vermehrten Secretion suchen, obgleich es nicht recht verständlich ist, wie eine solche allein ohne Verschluss des Ausführungsganges oder Veränderung des Secrets zu einer Erweiterung der Drüsenendbläschen führen kann. Es stünde aber diese Functionsvergrösserung in Analogie mit vielen Erfahrungen, die wir von anderen Drüsen, z. B. der Brustdrüse besitzen, wo ja manchmal bei krebssiger Erkrankung selbst nach den klimakterischen Jahren eine Milchsecretion vorkommt. — Es könnte schliesslich noch die Frage aufgeworfen werden, ob diese grossen Endbläschen ausschliesslich durch Vergrösserung der normalen oder auch durch Zusammenfliessen mehrerer kleiner zu einem grossen entstehen. Es war mir in dieser Hinsicht nicht möglich, eine Entscheidung zu gewinnen. Man sieht nemlich unter Anderen sehr grosse, kuglige oder ovale Endbläschen mit einem ein- oder mehrschichtigen Plattenepithel, dessen Lumen durch theils vollständige, theils unvollständige Scheidewände in mehrere (4—8) kleinere Kammern getheilt ist, die entweder ganz abgeschlossen sind oder untereinander zusammenhängen. Die Scheidewände bestehen blos aus Epithelzellen oder aus einer centralen bindegewebigen Membran, die auf beiden Flächen mit Epithelzellen bekleidet ist. Ebenso gut wie man dieses Bild durch Zusammenfliessen mehrerer Endbläschen zu einem erklären kann, lässt es sich dahin deuten, dass ein Zerfall eines vergrösserten Endbläschens in kleinere Abtheilungen vorliege; ein Prozess, der dem nachher zu besprechenden Entstehen einzelner Zellstränge aus den vergrösserten Endbläschen zur Seite stünde. Welche dieser Deutungen die richtige ist, muss ich dahingestellt sein lassen. Nur will ich bemerken, dass die oft sehr geringe Grösse der kleineren Kammern nicht die Ansicht widerlegt, dass jede derselben einem Endbläschen entspreche. Denn letztere sind, wie oben erwähnt, oftmals sehr klein und scheinbar atrophisch.

Ich sprach oben von einer Dislocation der vergrösserten Endbläschen, von einem Hineinwachsen derselben in das umgebende Bindegewebe; ich habe damit die Erklärung der jetzt zu besprechenden Erscheinungen vorweggenommen. Die normalen Drüsenbläschen liegen bekanntlich dicht neben einander, durch breitere, bindegewebige Scheidewände in einzelne Lobuli abgetheilt, deren jeder je einem Zweige des Ausführungsganges entspricht. Innerhalb dieser Gruppen sind die bindegewebigen Septa auf ein Minimum reducirt, auf sehr schmale Züge eines fasrigen, sparsamen, rundliche Zellen enthaltenden Bindegewebes; nicht selten berühren sich sogar die Endbläschen mit ihren *Membranae propriae*. Diese eigenthümliche Anordnung ist schon im Beginne der Veränderung nicht mehr vorhanden; die einzelnen Endbläschen liegen nicht dicht bis zur Berührung nebeneinander, sondern sind überall durch Septa von einander getrennt, die bedeutend breiter sind als die normalen; das intralobuläre Bindegewebe hat zugenommen, in geringerem Grade dagegen das interlobuläre Bindegewebe, das die einzelnen Lobuli von einander trennt. Es tritt in Folge dessen die Abtheilung der Drüsenmasse in die einzelnen Lobuli nicht mehr deutlich hervor. Damit verschwindet denn auch das normale, körnige Aussehen der Schnittfläche, sie wird gleichmässiger, ebener. Wodurch ist nun diese „Zunahme des Bindegewebes“ bedingt. Es liegt am nächsten, an Wucherung zu denken, wie dies auch von Waldeyer für die Krebse anderer Orte geschehen ist. Allein es scheint mir noch eine andere, die oben zu Grunde gelegte Erklärung möglich. Die Thatsache, von der sie ausgeht, ist die colossale Vergrösserung der Endbläschen; es muss dadurch ein anderer Gewebstheil verdrängt werden und es fragt sich, ob dies in der Art stattfindet, dass die Lobuli der Drüsen als geschlossene Körper weiter existiren und das umgebende Bindegewebe um diese sich vergrössernden Körper concentrisch schichtet, oder ob die einzelnen Endbläschen, aus denen die Lobuli bestehen, sich zwischen die auseinander weichenden Bündel des benachbarten Gewebes hineindrängen, also gleichsam eine Ortsveränderung erleiden. Ich habe schon hervorgehoben, dass die Lobuli als solche undeutlicher werden, und es ist ferner zu bemerken, dass eine concentrische Schichtung um die einzelnen Lobuli nicht vorkommt, wohl aber, wie sehr erklärlich, um die einzelnen grösseren Endbläschen: dies spricht

entschieden für das Hineinwuchern der letzteren in die benachbarten Schichten der Adventitia. Für die Annahme einer Neubildung fehlen jede weitere Anhaltspunkte. Gewöhnlich sieht man als Begleiter von Wucherungserscheinungen im Bindegewebe eine Anhäufung von Zellen auftreten; allein eine solche findet sich nur an wenigen und sehr beschränkten Stellen, an den meisten Partien enthalten dagegen die Septa nur fasriges Gewebe mit sehr sparsamen, lymphoiden Zellen. Zudem erklärt die entgegenstehende Annahme alle Befunde zur Genüge; sie erklärt namentlich auch die mit der Vergrößerung auftretende Gestaltveränderung, die Verlängerung der Drüsenendbläschen und die parallele Richtung ihrer Längsachsen, die durch den Verlauf der auseinander gedrängten Bindegewebsbündel bedingt ist. Während auf einem Durchschnitte durch die Mitte eines normalen Drüsenläppchens die Endbläschen in radiärer Richtung um den centralen Ausführungsgang angeordnet sind, haben die länglichen Endbläschen eines solchen veränderten Lobulus eine parallele Lagerung, so dass alle Endbläschen nur mit einem Durchmesser des Lobulus gleiche Richtung haben; diese Richtung ist die der Bindegewebsbündel im Läppchen wie in dessen Nachbarschaft. Es spricht ferner für diese Ansicht die Anwesenheit elastischer Fasern in dem Stroma, die sich innerhalb normaler Drüsenlobuli nicht finden, wohl aber in den angrenzenden, tieferen Schichten der Adventitia.

Die *Membrana propria* schwindet sehr früh; an vielen vergrößerten oder auch normal grossen Endbläschen ist keine mehr nachzuweisen, selbst bei mechanischer Isolation derselben ist an der äussersten peripheren Zellenlage kein gemeinsamer begrenzender Contour zu erkennen. Andere besonders sehr grosse sind von einer 0,007—0,01 Mm. dicken, homogenen, für Carminimbibition empfänglichen Schicht begrenzt, die jedoch gegen die Umgebung nicht scharf abgesetzt ist, sondern in das angrenzende, fasrige Bindegewebe direct übergeht; ihre äusserste Lage ist sogar leicht concentrisch gestreift. Man kann sie als die in Folge der Vergrößerung der Endbläschen stärker comprimirt nächste Schicht des Stromas auffassen, wie auch als verdickte *Membrana propria*, die in fasrigem Zerfalle begriffen ist. Ich kann mich daher auch nicht darüber bestimmt aussprechen, auf welche Weise die *Membrana propria* zu Grunde geht. Cornil (*Journ. de l'anat. et de la physiol.* von Robin II. 269 und 270) sah bei Mammakrebs die

Membrana propria der Drüsen bis 0,007 Mm. dick und lässt sie nachher durch Resorption schwinden. Hält man die erwähnte dicke, homogene Schicht für die Membrana propria, so wird man sich kaum der Annahme verschliessen können, dass sie unter Auffaserung mit dem Stroma zusammenfliesst und zu dessen Verdickung beiträgt.

Durch den Schwund der Membrana propria ist der drüsige Charakter, die acinöse Anordnung, noch nicht zu Grunde gegangen; die Endbläschen sind nur etwas grösser und meistens ganz mit Zellen erfüllt. Es ist noch keine Aehnlichkeit mit dem Carcinom vorhanden. Die Prozesse, die unter völligem Verschwinden der drüsigen Anordnung sofort zur Bildung der Krebsstructur führen, sind der Zerfall der vergrösserten Endbläschen zu einzelnen Zellsträngen und das Auswachsen der letzteren in die Umgebung. Diese beiden Vorgänge müssen wir mit dem Schwinden der Membrana propria als wesentliche, die ganze Erkrankung charakterisierende hinstellen; die vorhergehende, sehr verschiedengradige Vergrösserung der Drüsenbläschen, und die mehr oder weniger vollständige Anfüllung derselben mit Zellen bilden nur die Einleitung zu jenen. Betrachten wir zunächst den Zerfall der vergrösserten Endbläschen zu einzelnen unter einander zusammenhängenden Zellsträngen.

Die Bilder, denen ich diese Deutung gebe, sind folgende: Man sieht mitten unter den vergrösserten, z. Th. mit Lumen versehenen, z. Th. mit Zellen erfüllten Endbläschen einen grossen Zellenhaufen, von Gestalt und Grösse jener oder vielleicht etwas grösser, der nach allen Seiten hin von ihnen durch ebenso breite, bindegewebige Septa, wie jene unter sich getrennt ist. Er verhält sich daher in seiner Grösse, in seiner Gestalt und in seiner Lagerung ganz ebenso wie eins jener noch erkennbaren Drüsenbläschen. Aber er bildet nicht mehr ein compactes Ganze, sondern ist durch Spalten, die vom Rande aus nach der Mitte zu eingreifen, in verschiedene, schmalere, längliche Abtheilungen zerfällt. Beim ersten Anblick mag es scheinen, als ob die letzteren wenigstens zum Theil isolirt seien. Allein Verändern des Focus beweist, dass dieselben nur Abtheilungen vielfach gewundener und unter einander zusammenhängender Zellstränge darstellen, deren Breite eine sehr verschiedene ist. Ihre Windungen kreuzen sich meist ganz unregelmässig oder liegen parallel neben einander und biegen am

Rande ineinander um, wobei sie bei länglicher Gestalt des ganzen Haufens dessen kürzerem Durchmesser parallel laufen. Andere Haufen sind noch nicht vollständig zerfallen, sondern bestehen neben den kleineren Abtheilungen noch aus grösseren, die mit jenen zusammenhängen. Oder die Spalten erreichen nicht die Mitte, sondern theilen den Zellhaufen in einzelne radiär gestellte Abtheilungen, die im Centrum alle untereinander in Verbindung stehen. Es würde überflüssig erscheinen, wollte ich noch mehr Formen beschreiben. Das Wesentliche und allen Bildern Gemeinsame ist, dass diese Abtheilungen unter sich zusammenhängen und in ihrer gemeinsamen äusseren Begrenzung, in ihrer Form und Grösse die gleichen Verhältnisse der Drüsenbläschen wiederholen. Die hellen, sie trennenden Spalten sind sehr schmal, bedeutend schmäler als die bindegewebigen Septa zwischen den Drüsenbläschen; manche von ihnen scheinen eben nur leere Spalten zwischen den einzelnen Zellsträngen darzustellen; andere von ihnen enthalten bindegewebiges Stroma ohne Anhäufung von Zellen. Alle die hier beschriebenen Eigenthümlichkeiten, die durch die Abbildung wohl noch besser erläutert werden, beweisen entschieden, dass es sich um weitere Veränderungen der vergrösserten Drüsenbläschen handelt und zwar um ein Zerfallen ihrer Zellenmasse in gewundene, schmalere Zellstränge. Welcher Prozess liegt nun der Entstehung dieser „primitiven Krebszellstränge“ zu Grunde? Ist sie durch eine in die Endbläschen eindringende und dieselbe in der beschriebenen Weise zerstörende Wucherung des Bindegewebes bedingt oder durch eine eigenthümliche Anordnung und Umlagerung der Epithelzellen selbst, der das bindegewebige Stroma blos passiv folgt? Ich möchte hauptsächlich das letztere Moment betonen. Denn abgesehen davon, dass im umgebenden Stroma jede Andeutung einer Wucherung, jede Zellanhäufung fehlt, lässt sich, wie erwähnt, entschieden constatiren, dass manche jener Spalten eben nur Lücken zwischen den einzelnen Zellsträngen sind und keine morphologischen Bestandtheile enthalten; diese leeren Spalten dürften ein früheres Stadium jener anderen mit Fasergewebe darstellen und als frühestes Stadium wäre eine ungleichmässige Vertheilung der Zellen innerhalb der noch völlig geschlossenen Zellenhaufen aufzufassen, erkennbar an helleren und dunkleren Partien, die durch die verschieden dichte Lage der Zellen bedingt sind. Manchmal finden sich die helleren Par-

ten im Centrum und sind von strahliger Gestalt; möglich dass hier ein Rest des ursprünglichen Lumens vorhanden ist.

An den Zerfall der Endbläschen in einzelne Zellstränge schliesst sich das Auswachsen derselben, die Ausbreitung der epithelialen Neubildung in die Umgebung an und hiermit kommen wir wieder zu einem Stadium, das allen Arten der Umbildung der Drüsenbläschen gemeinsam ist und auch normal grosse, mit Zellen vollgepfropfte oder mit Lumen und einem ein- bis mehrschichtigen Epithel versehene Endbläschen direct in die eigenthümlichen Krebszellstränge umwandelt. Betrachten wir zunächst letztere in ihrer primären Form genauer. Waldeyer (dieses Archiv 41, 479) sieht bei Entstehung des Krebses aus den Drüsenbläschen der Mamma das Charakteristische in dem Atypischen der Wucherung, in der Bildung der von ihm sogenannten „carcinomatösen Körper“, die er bald als cylindrische Schläuche, bald als rundliche Massen, bald als grössere und kleinere Haufen mit Ausbuchtungen schildert, die nirgends einen geordneten Zusammenhang haben. Ich finde an vorliegendem Tumor, der auf der Höhe seiner Entwicklung mit dem gleichen Stadium des Brustkrebses vollständig übereinstimmt, dass die „carcinomatösen Körper“ nur insofern atypisch sind, als sie vom Typus der acinösen Drüsen abweichen. Es lässt sich mit aller Bestimmtheit nachweisen, dass die ersten „carcinomatösen Körper“ überall in Form von schmalen, oft nur aus 1—2 Zellreihen bestehenden soliden Zellsträngen auftreten, die parallel mit den benachbarten Bindegewebsbündeln verlaufen und untereinander einen deutlich netzförmigen Zusammenhang haben. Namentlich ist dies an denjenigen Zellsträngen möglich, die an der Grenze des Tumors in den drüsenfreien, den Knorpelringen der Trachea entsprechenden Streifen der Adventitia sich finden. Sie liegen sehr sparsam in um so grösseren gegenseitigen Abständen, je entfernter sie von den Drüsen sind; ihr Verlauf ist entsprechend dem der begrenzenden Bindegewebsbündeln meist gradlinig, besonders in den dem Knorpel direct aufliegenden Schichten, also in einer und derselben Schichte untereinander parallel; sie hängen durch bogenförmige Anastomosen zusammen, die jedoch ebenfalls im Beginn sehr spärlich sind. Ihre Breite ist wechselnd; die schmalsten bestehen nur aus 1 oder 2 Reihen kleiner polyedrischer Zellen und gehen in breitere mit vielen regellos angeordneten Zellen im Querschnitt über.

Sie sind solide, ganz aus Zellen zusammengesetzt, so dass also das an stärker veränderten Stellen befindliche Lumen als neugebildet angesehen werden muss; hier und da enthalten sie kleine, runde oder ovale, granulöse Gebilde, welche die Zellen zu peripheren Lagen auseinanderdrängen, wahrscheinlich Schleimkügelchen, die auch in den Endbläschen vorkommen. Die krebsige Neubildung tritt also in Form von netzförmig verbundenen Zellsträngen auf, nicht in isolirten Haufen. Dass die Querschnitte derselben kleinere und grössere scheinbar isolirte Zellhaufen darstellen, ist natürlich; die Verbindung derselben mit den übrigen Strängen ist eben abgeschnitten; sie sind von den beiden oder wenigstens von einer Schnittfläche des Präparates getroffen und liegen nie in der Mitte desselben, nach beiden Flächen hin von Stroma bedeckt.

Mit Rücksicht auf ihre Entstehung kommt es darauf an, ihren Zusammenhang mit den Drüsen nachzuweisen. Dies gelingt leicht sowohl da, wo vergrösserte und zerfallene Endbläschen, als auch da, wo normal grosse sind. Ich verweise auf die beiden Abbildungen, die dieses Verhältniss genügend klar darlegen. In Fig. 2 sieht man als ersten Beginn von verschiedenen Stellen des Umfangs der noch erkennbaren oder zerfallenen Endbläschen aus kurze Zapfen (a) in das umgebende Stroma hineinragen, welche aus wenigen Zellreihen bestehen und zum Theil am Ende kolbig anschwellen. An kleineren Endbläschen, die nur mit einer oder wenigen Epithellagen ausgekleidet sind, werden diese Anfänge von kurzen kegelförmigen Zellhaufen gebildet, die von einer oder zwei gegenüberliegenden Punkten des Umfangs aus mit der Spitze in das Stroma eingreifen. — In Fig. 3 steht der schmale, primäre Krebszellstrang (a) offenbar mit den veränderten Endbläschen in Verbindung, und zwar mit Endbläschen zweier verschiedener Lobuli; an den aufgebauchten Stellen besitzt er ein centrales Lumen; die schmalen Endstücke aber, mit denen er sich an die Drüsenbläschen ansetzt, sind solide.

Von diesem Stadium der krebsigen Neubildung bis zum völlig ausgebildeten Krebse ist die Entwicklung klar und dürfte wohl auch ohne Abbildungen verständlich sein. Ein Vergleich der verschiedenen Stadien zeigt, dass die Zellstränge zunehmen an Zahl und an Dicke. Dadurch werden die trennenden Stromabalken schmäler, die epitheliale Neubildung überwiegt an Masse das Bindegewebe. Von Neubildung des Stromas habe ich mich weder in Adventitia noch

in Schleimbaut auch für die späteren Stadien mit Sicherheit überzeugen können. Alle Bilder lassen sich durch einfaches Auseinanderdrängen der normalen Bindegewebsbündel durch die Zellstränge erklären. Nur in der Muscularis tritt sicher neues Bindegewebe auf. Ob auf der Höhe der Entwicklung die Zellstränge als solche sichtbar sind oder ein alveolärer Bau zum Vorschein kommt, hängt einfach von ihrem Verlauf ab. Ersteres ist da der Fall, wo sie mehr gradlinig untereinander parallel verlaufen, in der Adventitia und Muscularis, letzteres da, wo sie vielfach gewunden sind und in Folge dessen meist auf Längs- und Schrägschnitt, selten in grösserer Ausdehnung getroffen werden, vorzugsweise in der Schleimbaut und den kleinen knotenförmigen Erhebungen derselben.

Ein Punkt bedarf noch der Erwähnung, das Verhältniss der Zellstränge zu den Lymphgefässen der betreffenden Theile. v. Recklinghausen war es zuerst, der bei dem Cancroid der Haut und cancroidartigen Bildungen der Mundschleimbaut (Epulis) auf die Aehnlichkeit der Zellstränge mit den Lymphgefässen hinsichtlich ihrer Gestalt und Anordnung hinwies und darauf hin die Idee aussprach, dass bei jenen Affectionen die Zellstränge ihre Gestalt dem Umstande verdanken, dass sie nichts anderes seien, als mit Zellen angefüllte Lymphgefässe. Die Gründe, die für diese Hypothese sprechen, hat Köster in diesem Archiv Bd. XL. und in seiner „Entwicklung der Krebse“ mit grossem Scharfsinn genauer erörtert und ich kann auf dessen Darstellung verweisen. Positive Gründe für den Zusammenhang der Zellstränge mit den Lymphgefässen kann ich nicht beibringen; ich war nicht so glücklich wie Köster, an die soliden Zellstränge sich anschliessend leere Kanäle zu beobachten,¹⁾ an denen jener sogar noch das Epithel erkennen konnte, und ich bin daher auf eine Vergleichung der Gestalt und Anordnung der Zellstränge mit den Lymphgefässen beschränkt. Was wir von den Lymphgefässen der Luftwege wissen, ist in den Beobachtungen von Teichmann enthalten (das Saugadersystem. 1861. 68.). Teichmann unterscheidet an der menschlichen Luftröhre 2 übereinanderliegende Schichten von Lymphgefässen, eine äussere, dem Epithel näher gelegene und eine innere; die Gefässe der ersteren sind feiner als die der letzteren und haben einen Durchmesser von 0,018 Mm; sie verlaufen der Längsaxe der Luftröhre parallel und

¹⁾ Ich bemerke ausdrücklich, dass ich auf diesen Punkt hin meine Präparate mit Immersionslinsen durchsucht habe und ohne vorherige Anwendung von Essigsäure.

liegen ziemlich tief, selbst die feinsten vom Epithel „verhältnissmässig weit entfernt.“ Durch etwas stärkere Aeste stehen diese Gefässe mit denen der tieferen Schicht in Verbindung, welche letztere 0,094 Mm. breit sind und nach aussen von der Schleimhaut, im submucösen Bindegewebe liegen. Ihr Verlauf ist im knorpeligen Theil den Ringen, im häutigen Theil dagegen der Längsaxe der Luftröhre parallel. Zwischen den Knorpelringen sind sie zahlreicher als auf denselben. Die mit Klappen versehenen Lymphgefässe entstehen in der inneren Schicht und liegen zwischen den Knorpelringen. Ueber die Lymphgefässe der Muscularis des häutigen Theils bringt Teichmann keine Angaben. Wenn wir diese Mittheilungen sammt Abbildungen auf Taf. IX. und X. des genannten Werkes mit der oben erörterten Gestalt und Anordnung der Zellstränge vergleichen, so leuchtet namentlich bei einem Blick auf Fig. 1 Taf. X., die einen senkrechten Durchschnitt durch die injicirte Trachea darstellt, sofort ein, dass die vorhandenen Lymphgefässe durchaus nicht ausreichen, um die Existenz aller Zellstränge zu erklären — im Gegensatz zu einer Bemerkung Köster's. Jene sind verhältnissmässig spärlich; jede der 2 Schichten besteht nur aus einer Lage von Lymphgefässen; die Zellstränge liegen dagegen schon in der Anschwellung mittleren Grades in der Schleimhaut in 6—10 facher Lage übereinander, in den kleinen tumorartigen Hervorwölbungen von 7 Mm. noch viel zahlreicher. Es könnte sich hinsichtlich der Beziehung zu den Lymphgefässen also nur darum handeln, ob nur ein Theil der Zellstränge in denselben liegt, ein anderer nicht, oder ob, der Wucherung der Zellstränge vorhergehend, eine Neubildung von Lymphgefässen stattgefunden habe. Für beide Fragen kann ich keine Gründe im bejahenden Sinne beibringen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XIII.

- Fig. 1. Trachea und Anfangstheil der Bronchien von hinten aufgeschnitten, in natürlicher Grösse.
- Fig. 2. Aus der Randzone des Tumors. Vergrösserte Drüsenbläschen, z. Th. mit erhaltenem Lumen, z. Th. in einzelne Zellstränge zerfallen. a Beginnendes Auswachsen der Zellstränge in das Stroma hinein. Vergr. 150 : 1.
- Fig. 3. Aus der Randzone des Tumors und zwar aus der Adventitia des knorpeligen Theils der Trachea. Die eine Hälfte A entspricht den Drüsen, deren Endbläschen in mannichfacher Umbildung zu Krebszellsträngen begriffen sind; sie sind theils von Zellen erfüllt, theils noch mit Lumen versehen. Im Stroma spärliche Zellinfiltration. B entspricht den drüsenfreien Streifen auf der Aussenseite der Knorpelringe; vereinzelte Zellstränge, von denen der bei a mit den Drüsen zusammenhängt. 150 : 1.

