

**XXXIII.****Beiträge zur Geschwulstlehre.**

Von Dr. M. Perls,

Privatdocenten und Prosector am pathologischen Institute zu Königsberg.

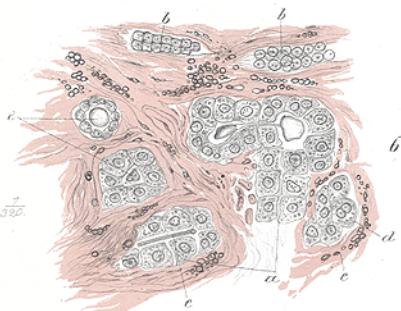
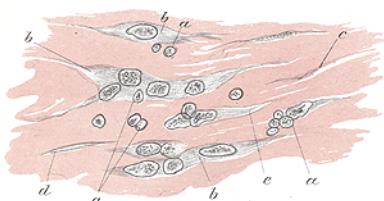
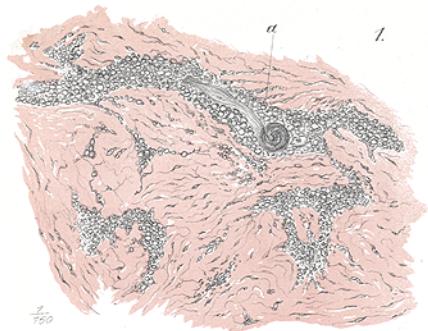
(Hierzu Taf. XIII — XIV.)

**I. Zur Casuistik des Lungencarcinoms.**

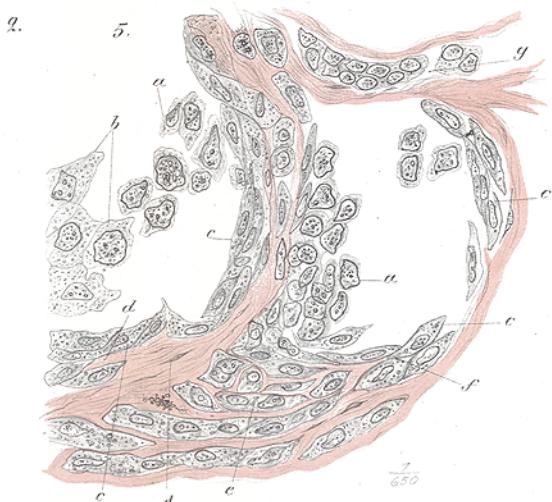
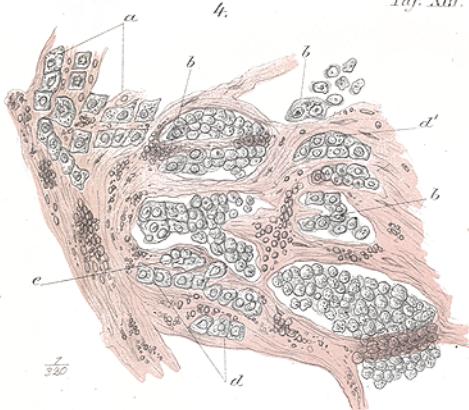
Wenn wir die verhältnissmässig geringe Zahl der in der Literatur bekannten Fälle durchmustern, in denen eine carcinöse Degeneration der Lunge und Pleura die Haupterkrankung bildete, so finden wir, dass in denselben die Form des Carcinoms meistens als Markschwamm bezeichnet wird — oft allerdings nur auf Grund makroskopischer Besichtigung. In einigen wenigen Fällen wird von einem derben, scirrhösen Neoplasma gesprochen. Nirgends finden wir die Angabe, dass dieselbe den Bau des Epithelialkrebses hatte. Dem entsprechend geben auch die Lehrbücher der pathologischen Anatomie übereinstimmend an, dass Epithelialkrebs in Lungen und Pleura nie primär auftrete, sondern nur secundär, und dann in Form kleiner Knötchen. Dem gegenüber dürfte nachfolgender Fall casuistisches Interesse haben, in welchem sich Epithelialcarcinom wahrscheinlich zuerst in der rechten Lunge entwickelte, von dort auf die Pleura mit Veranlassung chronischer hämorragischer Pleuritis, dann auf Zwerchfell und Leber übergriff, sowie zu weitergreifenden Metastasen in den Rippen der anderen Seite, dem Darm, dem Keilbein und der Chorioidea führte.

Mit Rücksicht auf Waldeyer's Bemerkung<sup>1)</sup>, „dass mit der Annahme einer epithelialen Entwicklung der Carcinome eine besondere Unterscheidung von Epithelialkrebsen resp. Cancroiden von selbst in Wegfall kommen muss,“ will ich hier sogleich im Voraus bemerken, dass ich mit der seit den vierziger Jahren bekannten und gebräuchlichen Bezeichnung „Epithelialkrebs“

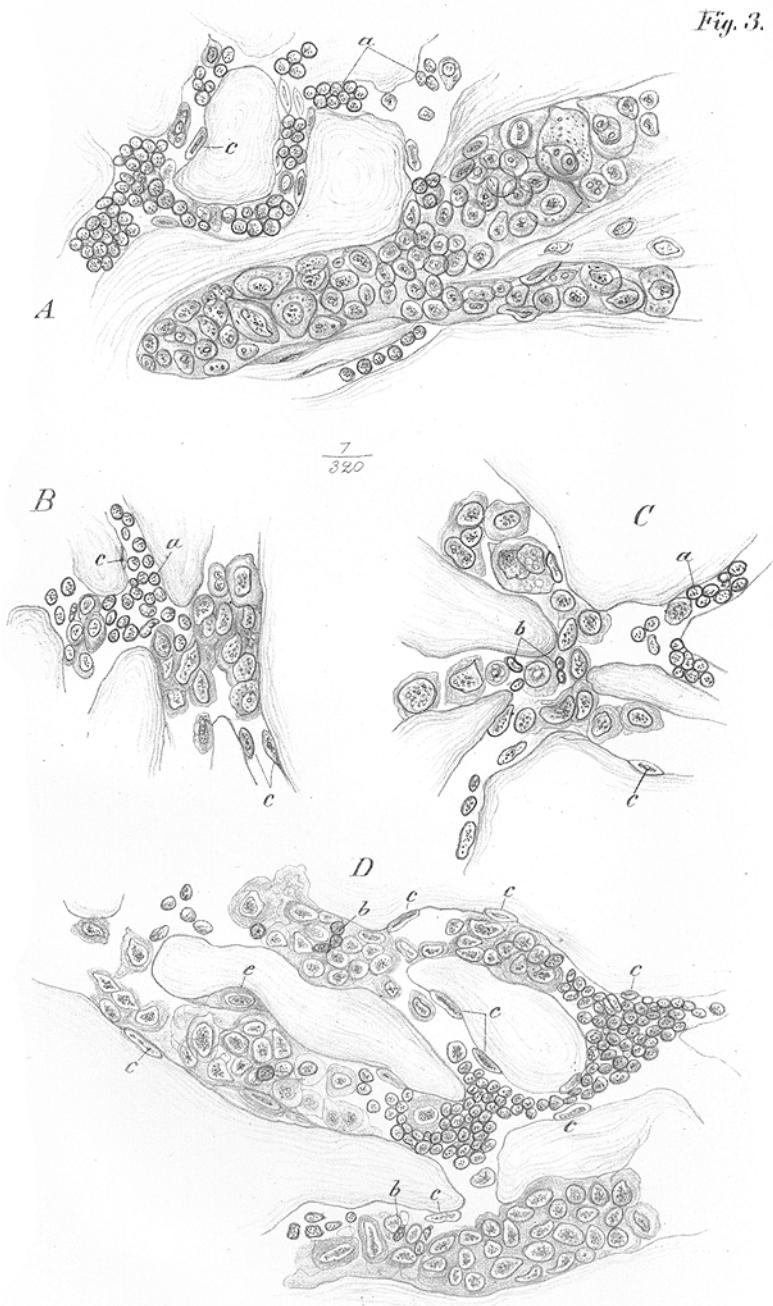
<sup>1)</sup> Waldeyer, Vortr. über den Krebs in Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge No. 33. S. 25.



Chromolith. v. A. Schütze Berlin.



*Fig. 3.*



oder Cancroid weder eine Geschwulst meine, welche sich histogenetisch von den (anderen) Formen des Carcinoms unterscheiden lässt, noch eine solche, die dem Carcinom gegenüber durch den Mangel eines neu sich bildenden bindegewebigen Gerüstes charakterisiert ist, wie R. Mayer in seinem Lehrbuche (1871 S. 419) lehrt, dass ich also das Epithelialcarcinom nicht dem „Carcinom“ gegenüber stelle; sondern ich will damit zunächst nur diejenige Form des Carcinoms bezeichnen, bei der der epitheliale Charakter der Zellenmassen in ganz besonders auffälliger Weise ausgesprochen ist. In dieser Deutung ist wohl die Beibehaltung jener Species-Bezeichnung auch vom rein anatomischen Standpunkte ebenso gestattet resp. geboten, wie man allgemein — und auch Waldeyer in jenem Vortrage — diejenige Form des Carcinoms, bei welcher das bindegewebige Gerüste in besonders auffälliger Weise entwickelt ist, Carcinoma fibrosum resp. Scirrhous bezeichnet.

Der mitzutheilende Fall verlief, wie die meisten Fälle von carcinöser Lungen- und Pleuraaffection unter dem Bilde einer mit unbestimmten Lungenerscheinungen verbundenen Pleuritis. Patient, 43jähriger Arbeiter, war — wie ich aus den mir von Herrn Dr. Jaffe freundlichst zur Benutzung überlassenen klinischen Aufzeichnungen ersehe — aus gesunder Familie, und nach seinen Angaben bis zu seinem 38. Lebensjahr stets gesund gewesen, erkrankte dann am Typhus, genas von demselben vollständig, und erst kurz vor Weihnachten 1871 stellten sich — ohne nachweisbare Ursache — heftige Schmerzen in der unteren Partie der rechten Brusthälfte ein, die besonders gegen die Wirbelsäule ausstrahlten, und sich mit einem lästigen Gefühl von Schwellung und Vollsein im Leibe verbanden. Appetit fehlte gänzlich; in ganz unregelmässigen Intervallen trat bald leichtes Frösteln bald Hitze auf; Allgemeinbefinden schlecht, Gefühl grosser Mattigkeit, so dass Patient die drei ersten Wochen des Januar 1872 im Bette zubrachte und in ärztlicher Behandlung war. Nachdem er dann acht Tage das Bett verlassen hatte, traten jene Beschwerden wieder und in verstörtem Maasse hervor, und er wurde längere Zeit poliklinisch behandelt; seine Hauptklagen waren grosse Schwäche, Luftmangel, ziemlich starker Husten, im Auswurfe sollen Blutstreifen gewesen sein.

Am 7. März wurde Patient in die stationäre Klinik aufgenommen. Er war schon sehr abgemagert, klagte über heftige rechtsseitige Stiche, Druck und Spannung im rechten Hypochondrium, Luftmangel, fehlenden Appetit und Schlaf, starken Durst, Mattigkeit und Abgeschlagenheit, Frösteln und Hitze in unregelmässigen Intervallen. Die rechte Thoraxhälfte war stärker gewölbt als die linke, die Interkostalräume rechts mehr verstrichen und bei tiefer Inspiration gegen die linken zurückbleibend. Percussionsschall vorne oben rechts etwas höher als links und von 4. Rippe an bis nach unten gedämpft; der Leberrand überragte in der Mammillarlinie 3 Cm., in der Parasternallinie 6 Cm. den Rippenrand, und die Leber reichte

weit in das linke Hypochondrium hinein. Hinten war der Percussionsschall in der Fossa supraspinata rechterseits höher und etwas gedämpft, von der Spina scapulae bis nach unten absolute Dämpfung. Die Auscultation ergab oben rechts schwaches unbestimmtes Athmen, im Bereiche der Percussionsdämpfung kaum hörbares, unbestimmtes nach unten zu vollständig fehlendes Athmen. Pectoralfremitus rechts aufgehoben. Links nichts Abnormes. — Sehr bald stellte sich starkes heftisches Fieber ein, die Dämpfung auf der rechten Seite nahm zu und bekam einen schwach tympanitischen Beiklang. Am 25. März zeigte sich unter der Zunge eine wallnussgrosse prall-elastische, unter der Schleimbaut gelegene Geschwulst, die sich in den folgenden Tagen verkleinerte, eine ähnliche in der linken Submaxillargegend, gegen den Kiefer nicht verschiebar; außerdem trat ein Erysipel der rechten Gesichtshälfte auf. Am 30. März Benommenheit des Sensorium, Delirien; Tod am 31. März, Nachmittags 5 Uhr.

Sectionsbefund aufgenommen am 2. April, Vormittags 11 Uhr.

Mässig starkes Schädeldach, mehrere flache kleine Exostosen auf dem Stirnbein. Die vordere mediane Partie des rechten Scheitelbeines zeigt an der Innenfläche in der Ausdehnung von etwa 3 Cm. unregelmässige, fein höckerige Beschaffenheit, in die feinen Gruben ziehen sich überall Adhäsionen von der Dura hinein. An der Aussenfläche ist die betreffende fast vollständig kreisrunde Stelle stärker injicirt als auf der anderen Seite, und auch die Aussentafel zeigt zahlreiche feine, bis stecknadelkopfgrosse Gruben, die mit weichem, dem Periost festhaftenden Gewebe ausgefüllt sind.

Dura mater mässig gespannt, ziemlich blutreich, im Sin. long. frische Blutgerinnsel. Pia convexa durchweg von reichlicher trüber grauer Flüssigkeit infiltrirt. Längs des Sin. longit. zahlreiche Pacchioni'sche Granulationen. Die Innenfläche der Dura ist über dem medianen Ende der linksseitigen Centralwindungen sowie der hinteren Partie der ersten Frontalwindungen stärker und dichter injicirt, und hier findet sich eine unregelmässige, etwa groschengrosse, blasse, opak-weisse Verdickung der Innenfläche von weich-fester Consistenz, die sich von der Dura ein Wenig abstreifen lässt; ähnliche Ablagerungen von geringerer Ausdehnung, theilweise nur stecknadelkopfgross, finden sich etwas weiter nach hinten, sowie auch einzelne auf der rechten Seite.

An der Basis des Schädels erscheint das Dorsum ephippii stark aufgetrieben, so dass es als stumpfgewölbter 7 Mm. von vorne nach hinten messender Körper gegen die Schädelhöhle vorspringt, und die Hypophysis in derselben Richtung plattgedrückt ist. Es erscheint in sich etwas beweglich, theilweise von weicher Consistenz; auf dem Durchschnitte zeigt es eine weiche, grösstenteils von bröcklichen Knochenmassen durchsetzte, graurothe Fläche. Keilbeinhöhlen ausserordentlich weit, die obere Keilbeintafel papierdünn.

Beim Herausnehmen des hinteren Augenabschnittes links erscheint die Retina auf der inneren Seite und nach unten abgelöst; die Chorioidea hier fast in der ganzen Ausdehnung der hinteren Hälfte des Bulbus stark verdickt (bis zu 2 Mm.), in der Tiefe theilweise sehr derb, fast knorpelhart, nach der Oberfläche zu rundliche, sechsergrosse, opak-weisse, wenig und leichtkörnig prominirende Geschwulstmassen bildend, von denen fast jede ein etwas vertieftes Centrum hat.

Am rechten Auge liegt die Retina der Chorioidea an, aber auch hier finden sich im hinteren Augenabschnitte in der Chorioidea mehrere flachprominirende bis linsengrosse Infiltrate von ähnlicher Beschaffenheit. Die Infiltrate der Chorioidea gehören theilweise ihren tieferen Schichten an, eine dünne, gefässreiche, bräunliche Schicht zieht an vielen Stellen über sie weg, und ist namentlich in den Vertiefungen zwischen den körnigen Hervorragungen reichlich. Nur die einzelnen Körner selbst sowie verschiedene vereinzelte ganz kleine Infiltrate von  $\frac{1}{2}$ —1 Mm. Durchmesser erschienen mit ganz weisser Oberfläche und liegen vollständig oberhalb der pigmentirten Gewebschicht. Die grösseren Infiltrate gehen bis an die Sklerotica, und sind derselben zum Theil angelöhet, ohne aber irgendwo in sie hineinzugreifen. Auf dem Durchschnitte erscheinen die Infiltrate opak, gelblich-weiss, trocken, zum Theil etwas bröcklich, und namentlich in den grösseren zeigen sich dicht liegende gelbliche Pfröpfe zwischen denen hier und da ein bläulich weisses prominirendes und festeres Gewebe zu erkennen ist.

Auch die Schleimhaut der rechten Keilbeinhöhle zeigt theilweise eine ähnliche flache Verdickung.

Gehirn ohne Veränderung, linker Tractus opticus ein wenig abgeflacht.

Schmutzige Hautfarbe, sehr spärliches Fettpolster, dünne Musculatur. An der 4. rechten Rippe, 3 Cm. vom Knorpelansatze, ragt aus der Rippe ein praller Tumor von der Grösse eines Kirschkerns hervor, der auf dem Durchschnitte eine reichliche graue mit weichen Bröckeln durchsetzte Flüssigkeit entleert. Aehnliche grössere und kleinere Knoten in der Musculatur des VI. J.-G.-Raumes rechts und in der VI. rechten, sowie in der gleichnamigen linken Rippe, an letzterer die Knorpelansatzstelle einnehmend. In der Umgebung dieser Knoten meist starke Gefässinjection.

In der Bauchhöhle eine mässige Menge bräunlicher Flüssigkeit. Leber handbreit unter dem Rippenrande vorragend, der linke Lappen bis an die Milz hinreichend. Rechts steht das Zwerchfall flach an der VI. Rippe, links gewölbt an der V. Der Längendurchmesser der Leber verläuft dem entsprechend von rechts unten nach links oben. Ueber beiden Lappen ist die Leber durch reichliche breite Adhäsionsbänder mit dem Zwerchfell verbunden, in denen sich einzelne stecknadelkopfgrosse grauweisse Knötchen finden; an der convexen Leberoberfläche prominiren überall grössere und kleinere flachgewölbte Tumoren mit vertieftem Centrum.

In der rechten Pleurahöhle reichliche bräunlichrothe Flüssigkeit; der ganze hintere Raum der Pleura von derselben eingenommen, und hier auch reichliche fibrinöse Ablagerungen. Beide Pleurablätter durchweg sehr stark schwartig verdickt und namentlich ihr unterer vorderer Theil von bis pflaumengrossen runden, theils festen, theils mehr weichen Knoten durchsetzt, deren Ränder sich nicht scharf absetzen, und die beim Ueberstreichen reichlichen opaken Brei entleeren.

Rechte Lunge nach oben vorn durch sehr feste, dicke, schwartige Verwachsungen der Pleurablätter fixirt, in denen auch stellenweise rundliche Knoten eingelagert sind. Nach vorne unten und nach hinten umschliessen die Pleuraschwarten in Folge mehrfacher Verwachsungen mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume, und sind hier stellenweise mit frischen Blutgerinnseln bedeckt. Namentlich wo

die beiden Pleurablätter miteinander verwachsen sind, und ihre Gewebsschicht bis über 1 Cm. Dicke hat, sind von reichlichen runden, zum Theil bröcklichen Knoten durchsetzt, von denen einige kleine mit schleimig erweichter Substanz erfüllte Höhlen enthalten.

Im Herzbeutel reichliches Serum; Herz sehr schlaff, Musculatur dünn, bräunlich; rechter Ventrikel dilatirt, die Herzspitze zum grösseren Theile bildend. Im Herzen flüssiges Blut und reichliche Gallertabscheidungen. Klappen und Endocardium ohne erhebliche Veränderung.

Rechts ist namentlich die *Pleura pulmonalis* dicht besetzt mit durchschnittlich hanfkorn- bis erbsengrossen flachprominirenden Knötchen, die namentlich gegen das hintere Mediastinum zu grösseren Umfang bekommen, und hier zu grossen derben Packeten confluiren, welche theils opake etwas käsige Beschaffenheit haben, zum Theil mehr grauweiss sind. In der Lunge selbst erscheint der obere Lappen sehr schlaff, weich und ödematos, stellenweise sehr zerriesslich. Die Bronchialdrüsen stark vergrössert, und schiefrig, eine der grösseren enthält bröcklig-käsige Einlagerungen. Dicht an der oberen vorderen Grenze des unteren Lungenlappens findet sich eine pflaumengrosse längliche mit gallertiger Flüssigkeit und fibrinösen Ablagerungen erfüllte Höhle, die von einer derben und festen, grössttentheils mehrere Linien dicken Kapsel umgeben wird; und eine ähnliche Höhle liegt im anstossenden unteren Theile des oberen Lappens. Die die beiden Höhlen umschliessenden Kapseln gehen nirgends in die Pleuraschwartan über, sondern sind von ihnen, auch wo sie ihnen nahe kommen, durch einen leichten Zug schlaffen luftleeren Gewebes getrennt. Die Schleimhaut des rechten Bronchus ist durchweg stark injicirt; schon im Hauptstamme sieht man in ihr kleine weisse Knötchen, die nach unten zu immer dichter werden, eine zusammenhängende prominirende weisse Infiltration bildend, stellenweise auch die Schleimhaut durchbrechend und frei in das Lumen hineinragend. Zum Theil (und namentlich die kleineren) liegen diese Infiltrate lediglich in Mucosa und Submucosa der Bronchialwand, theils und vorwiegend aber stehen sie in directem ununterbrochenem Zusammenhange mit hinter und um den Bronchius gelegenen, nicht scharf abgegrenzten, meist weichen, theilweise sogar zerflessenden, zahlreiche bröcklige Zapfen enthaltenden Infiltraten des umgebenden Lungengewebes. Diese letzteren treiben häufig, namentlich an den Theilungsstellen, die Wand des Bronchius (zuweilen auch die der Blutgefässe) weit vor, das Lumen stark verengend. Namentlich nach der hinteren unteren Partie beider Lappen zu ist die ganze Bronchialverästelung mehr oder weniger von solchen Infiltraten umgeben, die theilweise fast wie bronchopneumonische Heerde erscheinen. Das nicht infiltrirte Lungengewebe ist sehr weich, ausserordentlich mürbe, so dass eine weitere Verfolgung des Verlaufes der Bronchien unmöglich ist, dem Verläufe derselben entsprechend ziehen mehrfach breite Züge eines weichfesten Gewebes zur Pleura und zu den die Höhlen einschliessenden Kapseln. Der untere Lungenlappen ist in seiner vorderen Partie fast vollständig in ein luftleeres, theils ganz schlaffes, theils von jenen festeren Infiltraten durchsetztes blassgraues Gewebe verwandelt, in dem dicht beieinander die dickwandigen, mit reichlichem zähnen gallertartigen grauen Secret erfüllten Bronchien liegen.

Im hinteren Mediastinum liegen zahlreiche bis wallnuss grosse Tumoren, die zum Theil schleimig erweicht sind.

Im Zwerchfelle rechtersseits zahlreiche kleine und einige grössere feste gegen die Bauchhöhle prominirende Knoten.

Linke Lunge ausserordentlich gross, sehr stark von Luft aufgebläht, die vorderen Partien rarefizirt; Pleura frei; die der 6. Rippe angehörige Infiltration beschränkt sich auf die Knochen, seine Continuität hier vollständig aufhebend.

Oesophagus, Larynx und Trachea ohne Veränderung. Der Innenseite des linken horizontalen Unterkieferastes liegt eine haselnuss grosse Lymphdrüse fest an, in deren Umgebung die Weichtheile verdickt und theilweise eitrig infiltrirt sind. Die Drüse selbst zeigt auf dem Durchschnitte zahlreiche opake, weissgelbe Sprengelungen.

Milz in reichliche Adhäsionen eingebettet, desgleichen mit der hinteren Fläche des linken Leberlappens verwachsen, sehr gross, schlaff, weich. Mehrere Nebenmilzen.

Nieren ohne Veränderung, desgl. Magen.

Leber im Längendurchmesser sehr vergrössert, rechter Lappen 20 Cm. lang, linker 19 Cm.; Höhe und Dicke des rechten Lappens aber etwas geringer als normal. Die sehr zahlreichen in der Leber gelegenen rundlichen Knoten gehören fast nur der convexen Fläche an, nur einzelne kleinere sind tiefer im Leberparenchym und an der concavem Fläche gelegen; sie haben alle ziemlich gleiche Beschaffenheit, miliare bis Pflaumengrösse, zeigen grösstentheils eine mässig feste, zum Theil reichlichen bröcklichen Brei beim Ueberstreichen entleerende Schnittfläche. Die Peripherie der Knoten setzt sich meist aus zahlreichen runden Zacken zusammen, die ohne Grenze in das normale Lebergewebe auslaufen; an den grösseren Knoten zeigt die Schnittfläche ein festeres, vertiefteres Centrum, von dem zuweilen faserige Züge gegen die Peripherie ausstrahlen.

Mesenterialdrüsen derb grösstentheils nur von Erbsen- bis Kirschkerngrösse, homogener, fester, etwas schiefriger Schnittfläche; einige aber erreichen auch bis Pflaumengrösse, und bieten eine ähnliche Schnittfläche wie die neoplastischen Tumoren.

Im Dünndarme reichlicher dünnflüssiger Inhalt, Dickdarm eng und leer. Die Schleimhaut des Dünndarms in der oberen Hälfte geschwelt; in der Mitte ungefähr neben einem anscheinend folliculären Defecte mit stark geschwelltem Walle ein derber runder erbsengrosser Knoten (Follikel). Im unteren Theile des Dünndarms die Follikel etwas geschwelt, die Gruben der Plaques stark schiefrig. Einen halben Meter oberhalb der Klappe wird die Serosa durch einen rundlichen in der Wand sitzenden Knoten von 6 Mm. Durchmesser etwas vorgedrägt; dieser Tumor ragt mit steilansteigenden Rändern, die von der Schleimigkeit bedeckt werden, 3 Mm. in das Lumen des Darms hinein, gehört nur der Mucosa und Submucosa an. Seine Oberfläche erscheint wie quer abgeschnitten, ohne Schleimbauüberzug, mit reichlichen feinen opaken Einsprengelungen, ebenso wie die Schnittfläche. Dickdarmschleimhaut ohne Abnormität.

Die sogleich vorgenommene mikroskopische Untersuchung erweist überall, dass die gelblichen oder weissen Einsprengelungen in den erkrankten Partien Zellenmassen sind, deren Zellen zum Theil unbestimmten Charakter haben, zum Theil aber exquisit epitheliale Form haben und oft zu reichlichen zwiebelartig geschichteten „Cancroidkörpern“ („Hornkörpern“) zusammengelagert sind. Namentlich in den Infiltraten der Chorioidea und den Verdickungen der Keilbeinschleimhaut, liegen diese Cancroidperlen ausserordentlich dicht, und ebenso sind sie im Dors. ephippii, den erkrankten Partien der Lungen und Lymphdrüsen, den Leberknoten, den Knoten in der Pleura und dem in der Darmschleimhaut gelegenen reichlich vorhanden. (Die Auflagerungen an der Innenseite der Dura gingen für die Untersuchung verloren.) Die derben schwartigen Kapseln der beiden in der Lunge vorgefundenen Höhlen bestanden vorwiegend aus mit Fettmolekülen reichlich durchsetztem Bindegewebe, enthielten reichliche lange, meist zu schmalen Bündeln gruppierte Spindelzellen, aber auch hier zeigten sich vereinzelt: scharf contourirte polygonale Zellen, grosse runde vacuolen- oder schleimhaltige Zellen, kleine concentrisch geschichtete Körper und ganze Gruppen von pflasterepitheletartigen Zellen, die oft um einen oder mehrere schwarz-contourirte rundliche Kerne gelagert sind und in Lücken der fibrillären Substanz liegen. Gegen die Höhe zu zeigen sich auf diesen Kapseln membranöse abstreifbare Auflagerungen, die theils reichliche oft sehr grosse Fettkörnchenkugeln neben Spindelzellen und fibrinösen Massen, theils aber — namentlich in den tieferen Schichten — vorwiegend epitheliale Zellenmassen einschliessen, deren einzelne Individuen alle Uebergänge zur Bildung von Fettkörnchenkugeln zeigen. Eine erhebliche fettige Degeneration der Zellenmassen war nur hier und in einigen der Tumoren in der Pleura und im Mediastinum vorhanden.

Der Befund von Cancroidmassen in den Auflagerungen und der Kapsel der beiden mit schleimiger Flüssigkeit erfüllt gewesenen und nahe bei einander gelegenen Lungenhöhlen, bei gleichzeitigem Beginne schleimiger Erweichung (und fettiger Degeneration) in einigen der der Pleura und dem Mediastinum eingelagerten Tumoren und bei Abwesenheit sonstiger ursächlicher Höhlenbildender Momente, lassen schliessen, dass diese Höhlen durch Erweichung von cancroiden Neoplasmen entstanden sind; und ist es wohl am natürlichsten, hier den Anfang des ganzen Prozesses zu suchen, von dem aus zunächst die carcinöse Pleuritis — nach der Krankengeschichte wahrscheinlich  $3\frac{1}{2}$  Monate vor dem Tode — und die diffuse Verbreitung des Neoplasma in dem Lungengewebe und den Bronchialwandungen sich entwickelte. Diese beiden Höhlen bilden auch topographisch den Mittelpunkt der ganzen Brustaffection, von dem aus dieselbe mit abnehmender Intensität ausstrahlt. —

Die genauere Untersuchung erhärteter Partien der Lunge ergab nicht gerade Präparate, die über die Histogenese der Neoplasmen klaren Aufschluss geben. Hervorheben will ich nur, dass die Infiltrate der Lunge auch mikroskopisch allmählich in das relativ normale Lungengewebe übergingen. Die dem Infiltrate benachbarten Alveolen enthielten reichliche grosse runde Zellen von  $13-26 \mu$  Durchmesser, oft mit 2 Kernen und Fettkörnchenkugeln; das eigentliche Lungenstroma setzte sich continuirlich in die Infiltrate fort, nirgends war

eine stromabildende Bindegewebswucherung zu erkennen. Die kleineren, bronchopneumonischen Heerden ähnlichen Infiltrate zeigten in den peripheren Partien (nach Erhärtung in Chromsäure) das interalveolare Gerüste von feinsten Fettmolekülen durchsetzt, sehr zart und zerreisslich, und meistens zwischen den Zellenmassen gar nicht zu erkennen. Die Zellen selbst waren hier grösstenteils rundlich oder oval, stark granuliert, durchschnittlich von  $11-13\text{ }\mu$  Durchmesser (Grenzen  $8-18\text{ }\mu$ ), und enthielten Kerne von  $8-9\text{ }\mu$  Durchmesser. Nach der Mitte der betreffenden Infiltrate zu trifft man daneben und vorwiegend exquisit epitheliale und zum Theil concentrisch geschichtete Zellenmassen, und zwischen ihnen auch breitere von homogenen Fasern gebildete und an einzelnen Stellen von kleinen runden Kernen durchsetzte Bindegewebsbalken. — Es hat demnach auch in diesem Falle die Annahme einer directen Umwandlung der Lungenalveolen in Carcinomalveolen, der beim Katarrh erstere ausfüllenden Zellen (die übrigens in der ganzen Lunge sehr reichlich und überall mit Fettkörnchenkugeln gemischt waren) in die Carcinomzellen die meiste Wahrscheinlichkeit. —

In den Pleuraschwarten war die Verbreitung der Carcinommassen viel ausgedehnter als makroskopisch erkennbar war. Auch in den knotenfreien Partien findet man reichliche unregelmässige Gänge erfüllt mit rundlichen oder polygonalen nicht contourirten Zellen, die relativ grosse Kerne enthalten, und oft sieht man auch in der Mitte des Zellenhaufens epitheliale Zellen und Cancroidperlen. Namentlich Schnitte von einem Stücke der Pleura, das längere Zeit in Palladium-chlorür erhärtet worden war, zeigten nach der Carminfärbung sehr schön den Zusammenhang dieser Zellengänge mit den Bindegewebskörperchen (Taf. XIII. Fig. 1). Das ganze Gewebe der Schwarze besteht nehmlich, abgesehen von den Zellenhaufen, aus derbem leimgebenden Bindegewebe mit sehr reichlichen spindel- und sternförmigen Bindegewebskörperchen. Letztere bleiben nach der Carminbehandlung ebenso wie die Zellengänge gelb. An dem in Nelkenöl erhellten Präparate sind ferner auch die Bindegewebsspalten sehr deutlich, indem theils die Bindegewebskörperchen ausfallen sind (Fig. 2 d), theils aber in Folge ihrer Schrumpfung zwischen ihnen und der rothen Grundsubstanz — namentlich bei seitlicher Einstellung — weisse Spalten bleiben (Fig. 2 e).

Der Verlauf jener Zellengänge lässt allerdings oft an erweiterte Bindegewebsspalten (resp. Lymphräume) denken, doch machen die Schnitte keinesfalls den Eindruck, als wenn es sich hier um ein Hineinwuchern von Krebsmassen in jene Räume handelt. Man erhält hier nicht Bilder der Art etwa wie Waldeyer sie auf Taf. XI, Fig. 2 in Bd. 41 dieses Archivs giebt, sondern die Ausläufer einzelner und zusammengruppirter Bindegewebskörperchen hängen an verschiedenen Stellen mit den Zellenmassen zusammen; in weiterer Entfernung von einem Zellengewebe sieht man die Bindegewebsspalten durch grössere und kleinere Zellenconglomerate erweitert. Mehrere solche Conglomerate stehen durch die Ausläufer der ihnen angehörigen Bindegewebskörperchen mit einander

in Verbindung und verschmelzen miteinander, und als Anfänge dieser Bildung kleiner Zellenconglomerate erhält man jene aus der Bindegewebsaera genügend bekannten Bilder von Kernvermehrung in den Bindegewebskörperchen. Es ist die — durch PdCl gelb gefärbte — Substanz des Bindegewebskörperchens selbst (nicht der freie Bindegewebsspalt), in der diese Kerne liegen, und wir müssen hiernach in diesem Falle von carcinöser Pleuritis eine Beteiligung der Bindegewebskörperchen an der Zellentzüchtung annehmen. Auch ergab sich, dass dieselben sich eben an der Bildung der Carcinomzellen — nicht oder nicht bloss an dem gleichzeitigen indurativen Prozesse beteiligen. Dort nehmlich wo gleichzeitig das Bindegewebe von kleinen runden Kernen durchsetzt war, liess sich sehr gut erkennen, dass diese letzteren frei und unregelmässig in der Bindegewebsgrundsubstanz und deren Spalten lagen, während die geschwellten Bindegewebskörperchen grössere, unregelmässiger geformte weniger scharf contourirte Kerne enthielten, die den in den Carcinomzellen vorhandenen vollständig entsprachen (cf. Fig. 2.).

## II. Carcinöse Cappillarembolie der Chorioidea.

An der Chorioidea obigen Falles — das linke Auge wurde in Spiritus, das rechte in Müller'sche Flüssigkeit gelegt — zeigte jedes von den Infiltraten genommene Präparat, wie schon erwähnt, ausserordentlich reichliche Cancroidperlen. Die Zellmassen sind sehr überhäuft, ausserordentlich gross, oft der einzelne continuirliche Haufen das ganze Gesichtsfeld durchschneidend; überall hängen sie vielfach miteinander zusammen und lassen zwischen sich nur spärliche dünne Lücken, die von einem unbestimmt faserigen Gewebe ausgefüllt werden. Letzteres enthält hier und da längliche Kerne und ovale und spindelförmige Zellen, ausserdem auch reichlich pigmentirte Zellen von der Beschaffenheit der normalen Pigmentzellen der tieferen Chorioidealschicht. Eine den Zellmassen zukommende begrenzende Wand ist ausserdem nicht nachweisbar. Gegen die Augenhöhle zu werden die Infiltrate überall von der unversehrten Basalmembran bedeckt; die bräunlichen Ueberzüge in den Vertiefungen der Oberfläche bestehen sowohl aus der pigmentfreien Chorocapillaris, in der jedoch hier die Capillaren nicht zu erkennen sind, da das Gewebe vollständig zusammengedrängt erscheint, als auch aus einer unter ihr liegenden faserigen von Pigmentzellen durchsetzten Schicht. Hier und da findet man auch noch einige Reste zerfallenen Chorioidealepithels an diesen vertieften Theilen der Oberfläche. (Im Uebrigen ist weder auf der Retina noch auf der Chorioidea des linken Auges vom letzteren etwas vorzufinden; im rechten Auge haftet es der Retina an). Querschnitte durch das in Spiritus erhärtete Präparat liessen da-

bei der Section aufgenommenen makroskopischen Befund dahin ergänzen, dass die kleineren Infiltrate meistens nach innen wie nach aussen von pigmentirtem Gewebe bedeckt waren, und namentlich der Rand des Infiltrates oft in die tiefere Schicht der Chorioidea sich mit ziemlich scharfer Grenze hineinsenkte, und gegen die Augenhöhle von reichlicher Schicht pigmentirten Gewebes bedeckt war. Dagegen zog sich an anderen Stellen der Rand nur innerhalb der Chorioidealcapillaris hin und lief in eine diffuse weisse Verdickung derselben aus. Ebenso bestanden die kleinsten Infiltrate nur in einer solchen Verdickung der Choriocapillaris, lagen dem pigmentirten Gewebe auf, und zeigten nur pigmentfreie Zellen im Stroma. Die mikroskopische Untersuchung zeigte an dem Rande und in der Umgebung der Infiltrate nirgends Bindegewebswucherung; die Lamina fusca ist hier von normaler Beschaffenheit, desgleichen zeigt die Pigmentschicht der Chorioidea nichts Abnormes — nur sind die ovalen farblosen Zellen in derselben sehr reichlich, und einige von ihnen enthalten Pigmentkörnchen. Bis an den Rand der eigentlichen Infiltration, bis an die grossen mikroskopischen Krebsmassen zeigten sich diese beiden Schichten unverändert, und die Infiltrate sind überall scharf gegen sie abgegrenzt. Dagegen zeigt sich häufig, dass die Peripherie der Infiltrate sich in die Choriocapillaris der benachbarten Partie verliert; das Capillarnetz ist hier an dem in Müller'scher Flüssigkeit conservirten Auge grössttentheils stark mit Blutkörperchen erfüllt; die Capillaren sind sehr weit, so dass oft 3—4 Blutkörperchen nebeneinander liegen, und ihre Weite bis 20 und 30  $\mu$  beträgt, während dann die zwischen dem Cappillarmaschenwerke bleibenden Lücken sehr eng sind (durchschnittlich 6  $\mu$ ). Zwischen den Capillaren zerstreut sieht man hier und da vereinzelte ovale farblose Zellen von der Grösse der farblosen Blutkörperchen und etwas grösser; besonders aber fallen runde Protoplasmahäufen von gelblicher, matt-körniger Beschaffenheit auf, die bis 40  $\mu$  Durchmesser haben, mehrere (bis 6) grosse sehr deutlich contourirte, durch weisse Farbe und Gehalt an stark lichtbrechenden Molekülen abstechende Kerne enthalten und von einem scharfen doppelten Contour eingefasst werden. Ferner sieht man in der dem Infiltrate benachbarten Choriocapillaris schmale etwas gewundene Cylinder, die ganz von unbestimmten und mehr oder weniger epithelial geformten und dicht aneinander liegenden Zellen erfüllt sind. Meistens liegen nur 2 Zellen nebeneinander, ihr Protoplasma und ihre Kerne haben dieselbe Beschaffenheit wie in jenen runden Protoplasmahäufen, der den Kern umgebende Zellenmantel ist oft sehr spärlich. Ein solcher Cylinder war durch das ganze Gesichtsfeld, auf eine Strecke von  $\frac{1}{4}$  Mm. verfolgbar, er schwoll an dem einen Ende etwas an, so dass hier 3 Zellen nebeneinander lagen. Diese Cylinder zeigten scharfen Contour, lagen oft neben Capillaren oder kreuzten sich mit ihnen, verzweigten sich übrigens zuweilen (Fig. 3 A). Als ich nun zur weiteren Prüfung dieser an Querschnitten erhaltenen Bilder ganze Stücke der Chorioidea von der Fläche, nachdem ich das pigmentirte Gewebe möglichst abgestreift hatte, untersuchte, ergab sich, dass diese meist länglichen Zellenhaufen am reichlichsten dicht an den Infiltraten waren, aber nur an einer verhältnissmässig kleinen Stelle der Umgebung derselben sich vordanden, und es zeigte sich auf das Deutlichste, dass sie mit Carcinomzellen erfüllte mehr oder weniger ausgedehnte Blutcapillaren waren. Nicht blos, dass sie eine den Capil-

laren ähnliche Verzweigung und Maschenbildung zeigten — die nur durch die oft sehr bedeutende Ausdehnung des mit Zellenmassen vollgepropften Schlauches gestört wurde, — sondern es liess sich auch sehr häufig der continuirliche Uebergang dieser Cylinder in weitere und engere mit Blutkörperchen gefüllte Capillaren nachweisen (cf. Fig. 3 B-D Taf. XIV), sowie auch zwischen den zuweilen grossen und exquisit epithelartigen, zuweilen kaum die farblosen Blutkörperchen an Grösse übertreffenden Zellen, deren Beschaffenheit übrigens mit den in der Leber vorhandenen Zellen (cf. den folgenden Abschnitt) übereinstimmte, hier und da runde oder zusammengedrückte rothe Blutkörperchen lagen (Fig. 3 b in C und D). Auch an den mit jenen Zellen erfüllten Theilen liessen sich die Capillarkerne (c) deutlich nachweisen; einzelne erschienen hier etwas mehr oval-rundlich, und schienen von etwas Protoplasma umlagert zu sein. Die Zelle e in D schien ein solcher von reichlicherer Protoplasmahülle umgebener Capillarkern zu sein. Der scharfe der Capillarwandung angehörige Contour verlor sich zuweilen an den stärker ausgebuchteten Abschnitten. An ganz oberflächlichen Schnitten der kleineren Knoten fand ich ebenfalls in der noch erkennbaren Partie der Choriotcapillaris der Basalmembran direct aufliegend die mit Zellen erfüllten Schläuche, und wenn es mir auch nicht gelang, einen der grossen — nicht contourirten — Zellencomplexe bis zu einem blutgefüllten Gefässe zu verfolgen, so bot das Präparat doch vollständig den Anschein, dass dieselben die Fortsetzungen der aus der Erweiterung und Anstopfung der Capillaren hervorgegangenen Zellenschläuche bildeten. — Die grossen Gefässe der pigmentirten Chorioidealschicht zeigten nur vereinzelte grössere und kleinere farblose Zellen zwischen den Blutkörperchen; aber schon die wie von einem Sterne ausstrahlenden Abgangsstellen der Capillaren fand ich zuweilen mit jenen erfüllt — jedoch ohne Ausbuchtung. — Auch in den von makroskopischen Infiltraten freien Stellen der Chorioidea des rechten Auges fand ich zerstreut einzelne Carcinomzellen in den Capillaren, an einer makroskopisch durch geringere Pigmentierung auffallenden Stelle auch mehrere breite Zellenschläuche in Zusammenhang mit dem Capillarnetze. —

Berücksichtigen wir, dass in diesem Falle in den Tumoren das Chorioidealgewebe selbst das Stroma zwischen den Zellenmassen bildete, dass nur an beschränkten Stellen und nur in den Capillaren der Chorioidea die mikroskopische Untersuchung Zellenanhäufung nachwies<sup>1)</sup>), und diese Zellenanhäufung in die grossen Zellenmassen der makroskopischen Infiltrate sich fortsetze — vergleichen wir damit die von Schüppel, Rindfleisch und Anderen an der Leber, deren Capillarnetz gerade mit dem Maschenwerke in der inneren Schicht der Chorioidea sehr viel Aehnlichkeit hat, aus kleinen

<sup>1)</sup> Dass jene grossen runden Protoplasmahäufen<sup>a</sup> Querschnitte der capillaren Zellenschläuche waren, ist wohl nach dem weiteren Befunde nicht zweifelhaft, auch gelang es mir später an einigen derselben dem Contour eingelagerte Kerne zu sehen.

secundären Carcinomen erhaltenen Bilder<sup>1)</sup> — so, glaube ich, ist nur die Deutung geboten, dass es sich in diesem Falle um eine Embolie oder Implantation von Carcinomzellen in die Gefässe der Choriocapillaris handelt, und dass die am Rande beobachtete Anstopfung der Capillaren im weiteren Verlaufe — wahrscheinlich durch Vermehrung der implantirten Zellen am secundären Orte, Schwund der Capillarwand, Confluiren der Schläuche — zu jenen grossen im Stroma der Chorioidea eingebetteten Zellenhaufen führte, die die makroskopischen Tumoren zeigten. Eine Beteiligung der die Capillarwand zusammensetzenden Epithelen an der Wucherung, wie Fetzer und Rindfleisch sie für die Capillaren der Leber annehmen<sup>2)</sup>; mag im weiteren Verlaufe wohl mit hinzugekommen sein und zur Vergrösserung der Zellenmassen sowie zum Schwunde der sie begrenzenden Capillarwand geführt haben. Dass aber die ersten, den Anstoss gebenden Zellenhaufen embolischer Natur sind, nicht auf Rechnung der Capillarzellen kommen, dafür spricht vor Allem die grössttentheils wenigstens vollständige Integrität der Capillarkerne an den betreffenden Stellen. — Bei der weiteren Ausdehnung der Zellenmassen müssen sich dieselben nun hauptsächlich — und wohl unter dem Einflusse des intraocularen Druckes — in das tiefere, pigmentirte Chorioidealgewebe hineingesenkt haben, und dadurch erklärt es sich, dass die Infiltrate oft, und besonders reichlich in jenen Vertiefungen ihrer Oberfläche, von einer Schicht, selbst pigmentirten Chorioidealgewebes bedeckt sind, dass ihre peripheren Ränder meistens in der Tiefe der Chorioidea, aber hier mit scharfer Abgrenzung der Zellenmassen, gelegen sind, und dass das Stroma zwischen den Zellenmassen so reichlich von Pigmentzellen durchsetzt war.

### III. Zur Histologie des Lebercarcinoms.

Die mikroskopische Untersuchung in Spiritus erhärteter Partien der zu obigem Falle gehörigen Leber zeigte schon in vollständig geschwulstfreien, in der weiteren Umgebung der Tumoren gelegenen Partien der Leber fast in jedem Präparate mehr oder weniger reichliche Kernwucherung in dem die Pfortaderäste begleitenden Bindegewebe; nicht selten zeigte der Pfortaderast zu beiden Seiten einen sein Lumen bis um das Doppelte und Dreifache an Dicke übertreffenden Zug ausserordentlich kernreichen Bindegewebes. Diese Bindegewebszüge zeigen sich häufig, und besonders wo der Pfortaderast der Länge nach getroffen ist, scharf gegen die an-

<sup>1)</sup> <sup>2)</sup> Cf. den folgenden Abschnitt.

liegenden Parenchymacini abgesetzt, mit fast geradliniger, dem Gefässer paralleler Grenze. An vielen Stellen aber, und namentlich wo das Gefäss im Querschnitte getroffen ist, sieht man zahlreiche kernführende Ausläufer zwischen die Leberzellen eindringen in die äussere Schicht des Acinus. Die in den Bindegewebszügen enthaltenen Kerne zeigen jene Beschaffenheit wie bei frischer interstitieller Hepatitis, sind klein, scharf contourirt, grössttentheils rund, und haben einen Durchmesser von  $2,8 - 4,4 \mu$ . In der Nähe der Knoten werden diese „periportalen“ Bindegewebswucherungen immer reichlicher und ausgedehnter, und am Rande der, wie schon erwähnt, makroskopisch ohne Grenze in das benachbarte Lebergewebe übergehenden Tumoren werden namentlich die zwischen die Leberzellen sich eindrängenden Züge immer breiter und dichter; unregelmässig zwischen und neben grösseren und kleineren von ihnen abgeschnürten Haufen von Leberzellen liegen hier kleine ebenfalls von ihnen eingefasste Hohlräume, erfüllt mit durchschnittlich 4 bis 10 Zellen (im Flächenschnitt), die sich von den Leberzellen deutlich unterscheiden lassen. Sie sind nehmlich ganz matt granulirt, etwas kleiner ( $10 - 14 \mu$ ), mehr rundlich, nicht gallenpigmenthaltig, ohne Contour, und enthalten scharf contourirte und im Verhältnisse viel grössere Kerne (von  $6 - 10 \mu$  Durchmesser) als die Leberzellen, die bei einem Durchmesser von  $16 - 20 \mu$  Kerne von  $6 - 7 \mu$  enthalten, so dass bei ersteren der Kern oft und von einem leichten Hofe mattgrauen Protoplasmas umgeben ist. Diese offenbar schon als Carcinomzellen anzusehenden Zellen liegen meistens dicht aneinander und die Grenzen der Einzelindividuen sind dann gewöhnlich verwischt; in vielen Alveolen aber sieht man neben den Carcinomzellen einzelne wohlerhaltene Leberzellen (cf. Fig. 4, Taf. XIII b) — Schnitte aus den Tumoren selbst zeigen zellengefüllte Alveolen von sehr verschiedener Grösse, von denen oft mehrere die Querschnitte eines und desselben in verschiedene Schichten umbiegenden Zellenconglomerats sind. Diese Alveolen sind meistentheils ausgefüllt mit eben solchen — im isolirten Zustande rundlichen oder polygonalen — Zellen wie die eben am Rande des Tumors als Carcinomzellen bezeichneten; oft aber wird der mittlere Theil des Zellenhaufens, zuweilen der ganze, von concentrisch geschichteten, platten, grossen, blass-granulirten und mehr als jene contourirten Zellen gebildet (Fig. 5 b), die von der Fläche gesehen meist  $15 - 31 \mu$  Durchmesser haben und Kerne von  $6 - 14 \mu$  Durchmesser enthalten. Auch hier sieht man zuweilen einzelne unregelmässig geformte, namentlich in die Länge gezogene Leberzellen in den Alveolen, und letztere bilden in manchen Alveolen (wie in Fig. 5 c) eine selbst mehrfache Randschicht; durch den schärferen Contour, den dunkler granulirten und pigmentirten Inhalt und den verhältnissmässig kleineren Kerna sich auch von den auf der Kante geschenen äusseren Belegzellen der geschichteten Plattenzellenhaufen hinlänglich unterscheidend, sind sie dem Rande des Alveolus concentrisch eingelagert und verschmälert, so dass sie durchschnittlich eine Länge von  $30 \mu$  bei einem grössten Breitendurchmesser von  $7\frac{1}{2} \mu$ , selbst nur  $5\frac{1}{2} \mu$  haben, und der Kern ebenfalls dem entsprechend länglich gestreckt ist. Eine besondere fettige Degeneration resp. ein Zerfall dieser Leberzellen ist nirgends zu erkennen. Ihre Reihen erscheinen von wenigem, undeutlich faserigem Gewebe durchsetzt, von den Carcinomzellenhaufen aber meistentheils durch keine Zwischensubstanz abgegrenzt; beim Auspinseln der Präparate bleiben sie haften,

und auch an den nicht ausgepinselten Präparaten sieht man sie oft mit dem einen Ende quer in den Alveolenraum hineinragen. — Zwischen den Zellenmassen, die Alveolen bildend, sieht man überall reichliches fibrilläres Bindegewebe, das meistentheils von länglichen schmalen „Bindegewebeskernen“ durchsetzt ist, an vielen Stellen aber auch Haufen und Reihen jener besonders am Rande der Tumoren reichlichen kleinen runden Kernen enthält. Oft ist das Bindegewebe sehr reichlich; man sieht fast das ganze Gesichtsfeld frei von den carcinösen Zellenhaufen; das Bindegewebe schliesst dagegen längliche Haufen und Reihen von Leberzellen ein und an den verschiedenen Stellen weite (Durchmesser 80  $\mu$  und darüber) mit regelmässigem Cylinderepithel ausgekleidete aber ein freies Lumen zeigende, sowie besonders schmale, vielfach verästelte und gewundene, mit cubischen Zellen von circa 9—11  $\mu$  Durchmesser regelmässig ausgekleidete und anscheinend zuweilen kolbig endende Gallengänge von 20—60  $\mu$  Durchmesser. Auch letztere zeigen fast immer ein feines Lumen; zuweilen ist dasselbe namentlich in den grösseren Gängen mit einer körnigen Masse ausgefüllt, und ausnahmsweise fand ich an einigen Querschnitten von mit Cylinderepithel ausgekleideten Gängen die Mitte von rundlichen oder etwas polygonalen Zellen erfüllt. —

Was hiernach schon am Spiritus besonders hervortrat: die Betheiligung eines kernreichen Bindegewebes an der Bildung des interalveolären Stomas, und der enge Zusammenhang der Leberzellen mit den Carcinomzellen, liess sich genauer verfolgen an einem einen kirschkerngrossen Knoten enthaltenden Leberstück, das in Chlorpalladium erhärtet war, sowie an Schnitten des Spirituspräparates, die vor der Carminfärbung mit PdCl imbibirt worden war (nach der am Schlusse dieser Mittheilung angegebenen Methode).

Indem nehmlich das PdCl sowohl die Leberzellen als auch die Carcinomzellen gelb (bis braun) färkte und dadurch fähig machte der Carminaufnahme zu widerstehen, das leimgebende Bindegewebe dagegen das Carmin an sich zog, ergaben sich ausserordentlich klare Bilder, die die Deutung der eben besprochenen einfachen Präparate erleichterten und deren Bilder vervollkommenen, namentlich über das Verhältniss des Bindegewebes zu den Protoplasma-reichen Zellen sehr klaren Aufschluss gaben. Und gerade an der Leber ist für die Deutung pathologischer Zustände die vereinigte Anwendung der PdCl- und der Carminfärbung um so brauchbarer, als die Leberzellen sich durch PdCl besonders schnell färben, andererseits aber in der normalen Leber nur die die Pfortaderäste begleitenden Züge der Glisson'schen Kapsel und höchstens hier und da noch einige vereinzelte feine zwischen die äussersten Leberzellen des Acinus sich hineinziehende Züge die für das leimgebende Bindegewebe charakteristische Eigenschaft zeigen, nach der PdCl-Behandlung sich durch Carmin schnell zu färben, während das Capillarmaschenwerk und die dasselbe umgebende Bindesubstanz zwischen den Leberzellen keine Carminfärbung annehmen. — In diesem speciellen Falle nun färbe sich an den mit PdCl und Carmin behandelten Schnitten sowohl von der Mitte wie vom Rande der Knoten alles zwischen den Alveolen und den Leberzellen vorhandene Bindegewebe rot, und die Carcinomzellen, sowie die Gallengänge und Leberzellenreihen setzten sich mit (etwas grünlich-) gelber Färbung scharf ab (Fig. 4 u. 5). Hier zeigte

sich nun auch evident, wie jene in die Länge gezogenen Leberzellen, — die nun nach der Pd-Behandlung allerdings den äusseren Belegzellen der epithelialen Haufen sehr ähnlich waren, die Leberzellen hatten nun überall einen etwas dunkleren Farbenton als die Carcinomzellen — zum Theil vollständig innerhalb der Alveolen lagen (Fig. 5, c), und erst nach aussen von ihnen Bindegewebsstroma folgte (a) und wie letzteres dann zuweilen noch mehrfache, mehr oder weniger concentrisch zur Peripherie des Alveolus verlaufende Reihen von länggestreckten Leberzellen einschloss (e); diese Reihen liessen sich zuweilen in schräg gegen die Peripherie des Alveolus abfallendem Verlaufe bis zu den den Randbelag desselben bildenden Leberzellen verfolgen (wie bei f). Ebenso war an dem Rande der Knoten der Uebergang von durch die Bindegewebswucherung abgeschnürt Leberzellenhaufen (Fig. 4, d) zu Carcinomalveolen (b) deutlich ausgesprochen, so dass man hier durch den Vergleich mit der Nachbarschaft gezwungen ist, auch kleine spindelförmige mit Kerne fährendem Protoplasma erfüllte Lücken in dem gewucherten Bindegewebe (wie e), die ganz den früher allgemein angenommenen aus den Bindegewebskörperchen sich entwickelnden Alveolen entsprechen, als aus Leberzellen hervorgegangen anzusehen. In den Bindegewebswucherungen an den makroskopisch knotenfreien Partien der Leber traten nach der Pd-Cm-Behandlung die kleinen Pfortaderäste und die Gallengänge ebenfalls durch die gelbe Farbe (resp. der Muscularis und der Gallenepithelien sehr deutlich hervor. Die Gallenwege zeigten hier weder Epithelwucherung noch Erweiterung; dagegen sah man auch hier zuweilen, dass die rothen Bindegewebszüge sich zwischen die Leberzellen hineinzogen, und es zeigte sich ein oft sehr feines rothes Netzwerk, das dieselben umschlang und viel Aehnlichkeit mit dem Capillarmaschenwerke hatte; die einzelnen das Bindegewebsnetz zusammensetzenden Balken hatten gewöhnlich nur eine Dicke von  $2-3\frac{1}{2}\mu$ , erschienen rundlich, und enthielten, namentlich in den Knotenpunkten des Maschenwerkes, runde Kerne von  $3-3,5\mu$  Durchmesser und länglich ovale, deren grösster Durchmesser bis  $6\mu$  betrug. In wie weit die Capillaren selbst sich an der Bildung dieses bindegewebigen Netzwerkes durch fibrilläre Umwandlung ihrer Wandung betheiligen, konnte ich nicht eruiren, da die Capillaren auch an den übrigen Partien kaum zu erkennen waren. — Aber diese in den Acinus hineinziehenden Züge fibrillärer kernführender Substanz waren auch zuweilen stärker und hatten mehrere Leberzellen schon abgeschnürt, die schon ganz innerhalb des Wucherungsheordes lagen; hier und da sah man dann in letzterem auch schon einige kleine mit jungen (den farblosen Blutzellen an Form und Grösse ähnlichen) Carcinom-Zellen gefüllte Lücken.

Es scheint mir dies eine sehr beachtenswerthe Eigenthümlichkeit dieser carcinomatösen Bindegewebswucherung zu sein, die aber weiterer Prüfung bedarf, dass sie gleich von vorne herein unregelmässige Leberzellenhaufen oder selbst einzelne Leberzellen abschnürt, während die einfache interstitielle Hepatitis (Cirrhose), wenn sie in die Acini hineingreift, zunächst den natürlichen Interstitien zwi-

schen den Leberzellen folgt, und bei weiterer Wucherung vorzugsweise eben nicht einzelne Zellen, sondern ganze, bei gleichzeitigem Lebericterus, schlauchartig erscheinende Partien dieses Zellennetzes umwuchert (cfr. weiter unten und Fig. 5). Die Blutgefässe in dem Bindegewebe erscheinen meist leer — (der Blutkörpercheninhalt erhält sich an den in PdCl erhärteten Präparaten fast so deutlich und vollkommen wie an Chromsäurepräparaten) —, zuweilen mit Gerinnseln gefüllt; zweimal — unter einer sehr grossen Zahl von Präparaten — sah ich kleine Häufchen von jungen Carcinomzellen im Lumen eines kleinen Pfortaderastes, über deren Abstammung, ob hineingewuchert, hinein verschleppt, oder aus dem Gefässepithel entstanden, ich mir weiter kein Urtheil erlauben kann. —

Die beschriebenen Bilder lassen sich wohl nicht gut anders deuten, als dass in dieser Leber die Entstehung des Carcinoms — oder mindestens seine weitere Wucherung und Ausbreitung, betriffs der Entstehung des ersten Heerdes in einem Organe berechtigt die Untersuchung „erkrankter“ Organe ja nur zu Wahrscheinlichkeitsschlüssen — überall eingeleitet wird von einer peritonealen Bindegewebswucherung; dass letztere grössere und kleinere unregelmässige Häufchen von Leberzellen abschnürt, und diese abgeschnürten Leberzellen sich — einfach in Folge der „Einsargung“ oder unter gleichzeitiger Wirkung eines infizirenden resp. disponirenden Stoffes? — zu Carcinomzellen umbilden, während die Gallenwege selbst in der Mitte der Geschwulst fast ganz intact geblieben sind. In dem Bindegewebe selbst liess sich trotz seines Kernreichthums nirgends eine Bildung von Carcinomzellen nachweisen; dagegen konnte man namentlich am Rande der Geschwülste sowie in den mikroskopischen Erkrankungsheeren den Uebergang der Leberzellenhaufen zu den Carcinomzellenglomeraten deutlich verfolgen; und auch in der Mitte der Geschwülste sprach das Vorhandensein von einzelnen Leberzellen in den Alveolen, namentlich die Randzone derselben einnehmend, für diesen Zusammenhang. Jene verlängerten und concentrisch um die Alveolen angeordneten Leberzellen (Fig. 5 e) hat man bisher allgemein für durch den Druck der Krebsmassen comprimirt und dem Untergange geweiht gehalten. Für diejenigen Fälle, in denen das Leberzellennest die erste Anlage des Stromas bildet, innerhalb dessen die Capillar-

lumina<sup>1</sup>), oder vielleicht die natürlichen Hohlräume der bindegewebigen Grundsubstanz<sup>2</sup>), zu Corcinomalveolen werden, ist diese Auffassung ja auch entschieden richtig. In dem oben beschriebenen Falle aber kann, glaube ich, eine solche Deutung nicht angenommen werden. Hier waren, auch in der Mitte der Geschwülste, nirgend zerfallene Leberzellen oder Ueberreste solcher zu erkennen; die Verfolgung vom Rande gegen die Mitte der Knoten, und die Berücksichtigung der noch mikroskopischen Heerde zeigte, dass die Abschnürung von länglichen Leberzellenreihen nicht durch den Druck der carcinösen Massen, sondern durch das wuchernde Bindegewebe erfolgte, dass ferner diese Leberzellenreihen, — wie es scheint unter Schwund des durch die höchst wahrscheinliche Zellenvermehrung in den Alveolen selbst gedehnten Bindegewebes — allmählich in die Carcinomalveolen hineingedrängt werden, hier sich vom Rande her den Carcinomzellen beimischen und wahrscheinlich ebenso in Carcinomzellen umgewandelt werden, wie in den Randpartien. Diese Umwandlung wäre nach Fetzner (l. c. S. 15) eine sehr umständliche: „durch Hypertrophie und Vermehrung der Leberzellen, durch Verschmelzung der letzteren zu grösseren Protoplasmaklumpen und durch neue Gruppierung des Protoplasmas um Kerne herum, die vermutlich von den Leberzellenkernen abstammen, aber in ungleich reichlicherer Anzahl als letztere vorhanden sind.“ Ich konnte in meinem Falle weder einleitende Hypertrophie der Leberzellen noch dem Auftreten der Carcinomzellen vorausgehendes Erscheinen „trüber, rundlicher, kern- und farbloser Protoplasmamassen“ (ibid. p. 14) constatiren, sondern muss mit Naunyn (l. c. S.-A. p. 19) annehmen, dass „die Leberzellen unter

<sup>1)</sup> Cf. Schüppel, Zur Lehre v. d. Histogenese des Leberkrebses, Arch. der Heilkunde. IX. 1868. S. 395; Fetzner, Beitr. z. Histol. des Leberkrebses, Diss. Tüb. 1868.; Rindfleisch, Lehrb. d. pathol. Anat. I. Aufl. 1868. S. 410. II. Aufl. 1871. S. 432, und den ersten gegen Schluss dieses Abschnittes von mir mitgetheilten Fall. Ebendahin gehört wohl auch der Fall von secundärem Leberkrebs bei Fungus haematodes der Niere, den Naunyn in Reichert u. du Bois-Reymond's Arch. 1866. Heft 6 mittheilt, sowie der von Waldeyer die Entwicklung der Carcinome, dieses Arch., S.-A. S. 41 beschriebene.

<sup>2)</sup> wie in neuerer Zeit namentlich Klebs, Handb. der pathol. Anat. 1869. S. 501 f. annimmt.

Vergrösserung ihres Kerns und Aufhellung des (hier) stets stark körnig getrübten Zelleninhalts zu Zellen des Neoplasmas werden.“

Die beiden zuletzt erwähnten Autoren sind, glaube ich, ausser Rindfleisch, der „freilich nicht unter Anführung seiner Fälle, sondern in dogmatischer, dem Wesen des Lehrbuches angemessener Form“ für den diffusen Leberkern die Entwicklung der Carcinomzellen aus den Leberzellen lehrt, die einzigen, welche directe Beobachtungen über die Beteiligung der Leberzellen resp. Gallengangsepithelien an der Carcinombildung mitgetheilt haben. Naunyn (l. c.) legte den Hauptwerth auf die Wucherung innerhalb der Gallengänge, und konnte nicht mit Sicherheit entscheiden, ob auch die Leberzellen selbst sich an der Wucherung betheiligen, nimmt letzteres aber als wahrscheinlich an. Er fand nehmlich in einem Falle von Carcinom der Leber und Gallenblase mit Verschluss des Duct. choledochus durch einen Stein einzelne kleine Gallengänge in der Leber erweitert, ihr Epithel vergrössert, und namentlich zuweilen in ihnen einzelne Epithelien durch bedeutende Grösse und verhältnissmässig grosse Kerne ausgezeichnet; das Lumen erhalten. Solche erweiterten Gallengänge liessen sich häufig zur Grenze kleinerer Geschwülste verfolgen; hier war das Bindegewebe der Glisson'schen Kapsel verdickt, oft kernreich; dicke Bindegewebszüge ziehen in den Leberacinus hinein und theilen den Acinus in ein System von Hohlräumen. „Es ist dies dasselbe Bild, wie man es auch in früheren Stadien der diffusen chronischen Hepatitis nicht selten sieht; nur sind im vorliegenden Falle die Hohlräume erheblich grösser, und während dieselben dort von Leberzellen erfüllt sind, ist hier in der Mitte der Hohlräume ein Lumen bemerklich, während die Höhlenfläche derselben bekleidet wird von einem Epithelium. Dasselbe gleicht in jeder Beziehung dem des Gallenganges, dessen Verfolgung hierher führte. Das Lumen der Hohlräume ist entweder leer oder erfüllt von einer gelblichen amorphen Masse, welche vollkommen der in den feineren Gallengängen aufgestauten Galle gleicht“ (S-A. p. 18). Der Gallengang lässt sich zuweilen bis in diese Hohlräume hinein verfolgen. Gegen die Peripherie der Geschwulst werden die Hohlräume kleiner, das Lumen schwindet. Ferner bespricht Naunyn, dass „gegen die Peripherie der Geschwulst hin die neugebildeten Zellen sich in bald scheinbar durch einander verlaufende bald netzartig verflochtene

kurze Reihen anordnen, wie sie meist die Leberzellen an diesen Stellen auch bilden. Häufig schieben sich diese Reihen zwischen die Leberzellenhaufen ein; an anderen Stellen aber sieht man, wie eine Reihe neugebildeter Zellen in eine Leberzellenreihe übergeht. Hier ist die Grenze des Neoplasmas, d. h. was Leberzelle, was neugebildete Zelle, ist schwer zu bestimmen“ (p. 19). Hiernach scheint mir die an den Gallengängen beobachtete Veränderung in Naunyn's Falle, wenn auch erheblicher als im meinigen, so doch verhältnissmässig gering zu sein. Namentlich jene von Epithelien ausgekleideten Hohlräume (siehe die erste wörtlich citirte Stelle) kann ich keinesfalls als mit der Carcinomwucherung direct in Zusammenhang stehend ansehen, denn bei frischer cirrhotischer Wucherung mit gleichzeitiger Gallenstauung (die in Naunyn's Falle vorhanden war) sieht man nicht selten zwischen den Zellen der vom Bindegewebe abgegrenzten Leberzellenschläuche ein mit galligem Inhalte ausgefülltes Lumen. Sehr deutliche Präparate der Art habe ich namentlich von einem in Spiritus erhärleten Leberstücke mit vollständig diffuser frischer interstitiellen Wucherung und Ablagerung von Bilirubinkristallen im Parenchym nach Behandlung mit PdCl und Carmin bekommen (cfr. Figur 6). Das Leberzellennetz erschien hier durch das Bindegewebe vollständig in einzelne mit Galle (oder Schleim) erfüllte Schläuche<sup>1)</sup> abgetheilt. Auch erhielt ich an diesem Präparate Uebergänge zwischen Gallengangssuerschnitten (c) und Querschnitten von mit Galle gefüllten Leberzellenröhren (u), bei denen ich zuweilen unklar war, wohin ich sie rechnen sollte. Meistentheils aber liess sich erkennen, dass es sich hier um eine Abplattung der Leberzellen durch den erweiterten intercellularen Gallengang handelte<sup>2)</sup>. Vielmehr scheint

<sup>1)</sup> Diese scheinbaren Schläuche — dieselben wohl die Beale nach Boll's Referat in No. 19 des Centralbl. f. med. W. 1872. beschreibt — lassen übrigens meistentheils erkennen, dass sie Abschnitte eines vielfach zusammenhängenden Zellen- resp. Röhren-Netzwerks sind.

<sup>2)</sup> Diese Uebergänge erinnerten mich an die Angaben, welche Rindfleisch über das von Billroth und ihm beobachtete eigenthümliche „Leberadenoid“ macht (Arch. der Heilkde. 1864 und R.'s Lehrb. II. Aufl. S. 429), nach denen jeder Knoten aus epithelgefüllten Drüsenschläuchen bestand, in welchen meistens das Lumen von einem gelbfärbten Schleimpropfie erfüllt war, und oft so weit war, dass es die Hälfte des Calibers und darüber einnahm. Der grösste Theil dieser Leber war aus kleinen und grossen gallig

mir auch in Naunyn's Falle nach der zweiten citirten Stelle die Carcinombildung nicht von den eigentlichen Gallengängen, sondern von den die capillaren Ausläufer derselben als Epithel umgebenden Leberzellen ausgegangen zu sein, und von hier stellenweise die Wucherung sich bis in die Gallengänge hinein fortgesetzt zu haben. Die Gleichwerthigkeit der Leberzellen und Gallengangsepithelien, nach der ein solches gleichzeitiges oder aufeinanderfolgendes Erkranken beider nichts Auffälliges mehr hat, wurde erst, nachdem Naunyn seine Untersuchung abgeschlossen hatte, durch Hering nachgewiesen. — Auch bei secundären Leberkrebsen hat Naunyn (*ibid.*) die Wucherung der Epithelien der Gallengänge, ihren Uebergang in die carcinösen Partien, sowie den Uebergang von Leberzellenräumen in Carcinomzellenalveolen gefunden; in den Leber-

gefärbten Knoten zusammengesetzt, zwischen denen reichliches derbes Bindegewebe (wie es scheint ohne Reste von Leberparenchym) vorhanden war. Letzteres fassten die Verff. als secundär gebildet auf. Es wäre aber vielleicht in diesem Falle doch die Frage der Erwähnung wertb, ob nicht die reichliche, nach der Zeichnung vorzüglich von der Porta hepatis ausgehende Bindegewebswucherung den primären Vorgang bildete; durch diese können kleinere und grössere Abschnitte der Leber abgeschnürt worden sein, und in denselben konnte dann durch nachträgliche Erweiterung der intercellularen Gallenwege und durch die damit verbundene Lageveränderung der Leberzellennetze das Bild eines auf „Hyperplasie mit Metatypie“ beruhenden „Adenom's“ gegeben werden, in welchem nach Rindfleisch die Schläuche dadurch entstehen sollten, dass die Leberzellen sich durch Theilung vermehrten und radiär um die Axenrichtung stellten. Ich finde in der von Billroth und Rindfleisch sowie nachträglich noch von Eberth (dieses Archiv Bd. XLIII.) gegebenen Beschreibung nichts, was gerade gegen die vorgeschlagene Deutung des Falls spräche. Dass um die ersten Anfänge der „Adenom“-Bildung, die Rindfleisch auf Fig. IV u. V, sowie Fig. 147 der 2. Aufl. des Lehrb. zeichnet, noch keine Bindegewebswucherung nachweisbar war, kann, glaube ich, nicht gegen dieselbe sprechen, da bei einer Verengung der grösseren Gallengänge durch das reichliche Bindegewebe sehr wohl in einer entfernten beschränkten Partie des ihm angehörenden Leberbezirkes zuerst die Entartung beginnen kann. Dass die grösseren Gallengänge wirklich von den entarteten Partien, wenn auch unvollständig und eine Injection noch zulassend, abgeschnürt waren, dafür spricht die im Sectionsbefunde angegebene Enge derselben bei theilweise sehr starker Erweiterung der intercellularen Gallenwege. Als die präformirten intercellularen oder intralobularen Gallenwege (Hering) aber müssen wir jetzt doch jedenfalls die Lumina der von Rindfleisch beschriebenen Zellschlüche ansehen.

acinis „sind die Bindegewebssepta verdickt, die zwischen ihnen bleibenden Hohlräume sind zum Theil noch mit verfetteten Leberzellen angefüllt, zum Theil sind sie erweitert und vollgepfropft mit Epithelial-(Krebs)-Zellen.“ —

Während Naunyn für jenen Fall von primärem Leberkrebs, sowie in diesen secundären Fällen den Hauptwerth (meiner Ansicht nach mit Unrecht) auf die Wucherung der Gallengangsepithelien legt, beschreibt Fetzer, wie schon erwähnt, die in einem Falle beobachtete Umwandlung von Leberzellen in Carcinomzellen. Auch in seinem Falle war zwischen den Acinis sowie um die Krebsknoten reichliches, zum Theil von massenhaften kleinen Kernen durchsetztes Bindegewebe überall in der Leber vorhanden, von dem er annimmt, dass es mit der Carcinombildung als solcher nichts zu thun hatte, sondern dass es sich um eine gleichzeitige allgemeine, der Cirrhose ähnliche, Bindegewebswucherung in der Leber handelt. Stellenweise fand er Wucherung der Gallengangsepithelien. Auch in seinem Falle waren die grossen Alveolen von „comprimirten“ Leberzellenreihen umgeben, und er meint (S. 15), dass „diese Bilder dadurch zu Stande gekommen seien, dass die Hyperplasie der Leberzellen und ihre Umwandlung zu Krebszellen auf wenige Leberzellenbalken beschränkt geblieben, aber so schnell vor sich gegangen ist, dass die zunächst gelegenen von der Veränderung nicht ergriffenen Leberzellenbalken erdrückt werden mussten und eben durch den Druck, welchen sie erlitten, für die Umwandlung in Krebsgewebe unfähig werden, vielmehr den Krebs kapselartig umgrenzen mussten.“ Auch scheint allerdings in seinem Falle eine wirkliche Atrophie eines Theiles dieser Leberzellen eingetreten zu sein, doch zeigt seine Figur 3 andererseits auch, dass jene in die Länge gezogenen Leberzellen wie in meinem Falle den Carcinomzellen dicht und ohne von ihnen durch irgend ein den Alveolen umgrenzendes Gewebe abgegrenzt zu sein, anlag. Ebenso beschreibt Fetzer auch von einem alten Spirituspräparate sehr reichliche Bindegewebswucherung mit Uebergang der Leberzellen in Cacinomzellen (S. 18—21). Fetzer fasst beide Fälle als primäre Leberkrebs auf<sup>1)</sup>; für die secundären betont er — seine

<sup>1)</sup> Ueber den zweiten Fall fehlen alle näheren Daten, über die Auffassung des ersten — der F'schen Mittheilung eigentlich zu Grunde liegenden — aber sei es mir gestattet, hier eine kurze Bemerkung einzuflechten. Nach der von

Dissertation ist unter Schüppel's Leitung gearbeitet — die Beteiligung der Gefässer an der Krebsbildung; die Umwandlung der Capillarzellen zu Carcinomzellen, die Rindfleisch (Lehrb. II. Aufl. S. 432, I. Aufl. S. 410) für den „pigmentirten Radiärkrebs“ beschreibt, beobachtete er in einem Falle von secundärem Mark-schwamme. Dagegen nimmt er (S. 22) ebenso wie Klebs (Lehrb.

F. gegebenen Beschreibung nehmlich handelt es sich um eine Leber, in der theilweise Bindegewebswucherung, theils Carcinombildung, theils beides gleichzeitig statt hatte. F. ist unschlüssig, wie er das Vorhandensein beider Zustände erklären soll und nimmt (S. 18) zur Vermuthung einer Reizung durch Gallensteine seine Zuflucht, von denen aber weder die Krankengeschichte noch der Sectionsbefund etwas weiss. F.'s Satz „übrigens darf man wohl fragen, ob alle diejenigen Fälle, welche in der Literatur als primäre Krebse angeführt wurden, auch wirklich primäre Krebse derselben waren“ (S. 26), dürfte aber gerade zunächst auf diesen von ihm selbst mitgetheilten Fall Anwendung finden. Nach dem aus Dresden, wo der Fall zur Section kam und von wo F. Stücke der Leber erhielt, eingeschickten Sectionsbefunde war nehmlich die Gallenblase, wie F. S. 9 f. mittheilt, „mässig vergrössert und erreichte ungefähr den Umfang einer kleinen Citrone. Ihre Oberfläche ist platt mit Ausnahme der Partie, wo der Körper der Gallenblase in den Blasenhals übergeht. An dieser Stelle wuchern die Knoten von Seiten der Leber auf die Gallenblasenwand über und geben ihr auch ein knolliges Aussehen. Wenn man die Gallenblase der Länge nach spaltet, so ergiebt sich, dass die Vergrösserung der Gallenblase auf Rechnung der beträchtlich verdickten Wandung kommt, während das Lumen des Organs durch dieselbe Verdickung bedeutend verengert ist, indem der Grund der Gallenblase kaum noch eine mittelgrosse Zwetschge umfassen zu können scheint. Die Dicke der unteren Wand der Gallenblase beträgt am Körper  $1\frac{1}{2}$ , am Uebergang in den Blasenhals 3 Cm. Der mittlere Theil der Gallenblase ist in ein flaches Geschwür verwandelt, auf welchem knollige, polypöse und blumenkohlähnliche Massen emporwuchern, welche die Höhlung dieses Theiles der Gallenblase beinahe vollkommen erfüllen.“ Von einer näheren Untersuchung der Gallenblase ist nichts erwähnt. Nach dieser Beschreibung erscheint es doch sehr möglich, dass die Entartung der Gallenblase den primären Zustand darstellte, und von ihr die carcinöse Neubildung erst auf die Leber übergriff. Die gleichzeitige ausgedehnte Bindegewebswucherung in der Leber würde sich dann einfach durch die Gallenstauung erklären; und auch die mehrfachen Angaben Fetzer's, dass die Zellen in den Krebsalveolen der Leber „ähnlich einem Cylinderepithel gelagert“ sind (S. 12 u. 14), würde bei primärem (Cylinderepithel-) Zottentumor der Gallenblase sehr erklärliech sein. — Diese Deutung lässt sich vielleicht noch, falls die Gallenblase aufbewahrt ist, durch die mikroskopische Untersuchung derselben widerlegen, resp. bestätigen.

S. 500) und im Gegensatze zu Naunyn an, dass die Leberzellen resp. überhaupt die epithelialen Elemente der Leber beim secundären Krebse sich der Neubildung gegenüber passiv verhalten.

Ich konnte mit obigem Präparate noch vier Lebercarcinome vergleichen, die sämmtlich wahrscheinlich secundäre Carcinome waren, von denen ich aber nur eines im frischen Zustande sah. Letzteres seirte ich acht Tage nach dem mitgetheilten Falle; es handelte sich um ein carcinöses Geschwür an der Cardia, mit Uebergreifen des Neoplasma auf das Pancreas, Metastasen in Leber und Lungen. Das Carcinom der Cardia erwies sich als Plattenepithelialkrebs, in den secundären Carcinomen konnte man im frischen Zustande wegen hochgradiger fettiger Degeneration und fetigen Zerfalles der Elemente keinen Aufschluss erhalten. Nach dem Befunde an den erhärteten Präparaten zeigten die Metastasen nicht die Kennzeichen des Epithelialkrebses, sondern enthielten rundliche und ziemlich kleine Zellen in den alveolären Räumen. — Die Leber war von sehr reichlichen Knoten verschiedener Grösse durchsetzt, die sich alle scharf absetzten und in deren Umgebung das Leberparenchym sehr schlaff einsank und von dunkelrother Beschaffenheit, mit Ueberwiegen der blutreichen Partien der Acini war. Oft war das ganze zwischen mehreren Knoten gelegene Parenchym in diesem Zustande. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte das die Neoplasmen umgebende Lebergewebe fast überall eine sehr bedeutende Ausdehnung der Capillaren, so dass an Chromsäurepräparaten die von Blutkörperchen strotzenden Capillaren (wie bei hochgradiger exanotischer oder brauner Atrophie) durchschnittlich eine Weite von 17—34  $\mu$  hatten, die dazwischen liegenden stark pigmentirten Leberzellenbalken kaum halb so breit waren. Letztere waren zuweilen noch unter 8  $\mu$  und bis auf ein Minimum geschwunden, und die Bluträume erhielten dann selbst 42—55  $\mu$  Durchmesser. An den meisten Stellen ist dieses blutreiche Gewebe scharf gegen das Neoplasma abgesetzt, und die schmalen Leberzellenbalken umlagern in concentrischen Reihen den Rand des Neoplasma. Zuweilen aber trifft man Stellen, wo das Lebergewebe ohne Grenze in das Neoplasma übergeht. Hier zeigt es nicht jene hochgradige Ausdehnung der Capillaren; aber man sieht gegen das Neoplasma hin allmählich die grünlich-gelben (Leberzellen-) Massen, welche zwischen den Capillaren liegen, voll-

ständig schwinden; statt ihrer bleiben nur leicht faserige, weisse Balken, die sich in das Neoplasma hinein fortsetzen und dort die Zellenmassen als Stroma durchsetzen. In den peripheren Theilen des Neoplasma findet man auch hier und da noch vereinzelte Leberzellen in diesen Balken. Die — theilweise mit farblosen Zellen erfüllten — Capillarräume lösen sich an der Uebergangsstelle in die Carcinomalveolen auf, indem die zwischen ihnen liegende Bindesubstanz, soweit sie nicht zu jenen grösseren interalveolären Balken wird, in zarte, allmählich sich verlierende Fäserchen ausläuft. An einer tumorsfreien Stelle in der Nähe der kleinsten Knötchen, an der die acinöse Zeichnung sehr undeutlich war, erhielt ich auch deutliche Bilder von carcinöser Capillarembolie, in derselben Weise wie Schüppel sie (l. c.) zeichnet; die Capillarräume zwischen den Leberzellen waren mit rothen Blutkörperchen und (vorwiegend) mit farblosen, grosse Kerne führenden Zellen erfüllt, die zum Theil einen viel deutlicher epithelialen Charakter hatten als die in den Lebertumoren gelegenen Zellen. Eine stromabildende Bindegewebswucherung war in dieser Leber, auch mit Hülfe der PdCl-Carmin-Färbung, nicht nachweisbar.

Dieser Fall gehört hiernach zu jener Gattung von Carcinommetastasen, die auf carcinöser Embolie beruhen. Ebendahin glaube ich auch eines der der hiesigen Sammlung angehörigen Spirituspräparate von Lebercarcinom rechnen zu müssen (Fall von Magencarcinom ohne weitere Angabe). Die, zum Theil apfelgrossen, Knoten schälen sich an demselben sämtlich aus der Lebersubstanz leicht aus, und sind von grossfächigem braunem eingesunkenen Bindegewebe umgeben. In der Mitte der grossen Knoten findet man grosse, bis 4 Mm. weite, mit mürben opaken Massen ausgefüllte Pfortaderäste. Diese Massen liegen ziemlich lose im Lumen und erweisen sich mikroskopisch als Carcinommassen sammt bindegewebigen Gerüstes; auch in der Nähe der kleineren Knoten findet man kleinere mit solchen Massen erfüllte Pfortaderäste. Von den grösseren Gefässen strahlen durch die ganze Geschwulst Bindegewebszüge aus, deren Maschenräume von den mürben Geschwulstmassen erfüllt sind. Am Rande der Tumoren lässt sich mikroskopisch Bindegewebswucherung nicht nachweisen.

Von diesen beiden Präparaten unterscheiden sich die beiden anderen sehr auffallend. Bei dem einen Präparate (sehr altes,

vortrefflich conservirtes Spirituspräparat ohne weitere Angabe als „Lebertuberkel“) sieht man durch die Leber zerstreut reichliche grauweisse runderliche Knoten von 4—7 Mm. Durchmesser, von homogener, derber Beschaffenheit und auf der Schnittfläche etwas prominirend, an den meisten Stellen in das benachbarte Lebergewebe diffus übergehend. Ueberall findet man am Rande der Tumoren bei der mikroskopischen Untersuchung frische Kernwucherung in dem periportalen Bindegewebe; das kernreiche Bindegewebe greift zwischen die Leberzellen hinein und umschürt sie in ganz ähnlicher Weise wie in dem oben beschriebenen Falle. Die solcher Weise gebildeten, mit Leberzellen erfüllten Räume gehen allmählich in Räume über, deren Zellen etwa dieselbe Grösse haben, aber undeutlich contourirt, mattgrau sind, durch PdCl weniger gefärbt werden, und fast ganz von dem verhältnissmässigen grossen Kerne eingenommen werden. Von dem oben beschriebenen Funde unterscheidet sich dieser hauptsächlich dadurch, dass die Zellen klein bleiben, und dass die Carcinomaleolen auch weit in den Tumor hinein verhältnissmässig klein sind, meist nur 4 bis 10 Zellen nebeneinander enthalten, doch finden sich dazwischen auch Zellenräume von über 90  $\mu$  Durchmesser. Das bindegewebige Stroma ist sehr derb und reichlich, und ist in den Tumoren selbst frei von jenen kleinen runden Kernen, Isolierte kernreiche Bindegewebswucherung im tumorfreien Lebergewebe fand ich ebenfalls in einem Präparate.

Sowie im letzterwähnten Falle zeigte auch das 4. Präparat stromabildende Bindegewebswucherung und Beteiligung der Leberzellen an der Carcinombildung. Es ist dies ein Spirituspräparat aus dem Jahre 1864 mit der Angabe „Narbe im Magen, Krebs des Pancreas, Carcinom der Rippen, der Leber und eines Wirbelkörpers.“ Die Leber ist theils von reichlichen grossen und kleinen Knoten durchsetzt, theils in grosser Ausdehnung diffus carcinomatös degenerirt, und ebenso stellenweise von ganz kleinen diffusen, nicht prominirenden Carcinomherden durchsetzt. In der Umgebung der grossen Knoten erscheint das Bindegewebe oft comprimirt und scharf abgegrenzt; an einzelnen Stellen ist der Knoten von einer kapselartigen derben bindegewebigen Schicht umgeben; aber an vielen Stellen, und namentlich an den kleinen Knoten ist der Uebergang in das benachbarte Lebergewebe ein diffuser. Schnitte

aus den Geschwulstmassen zeigen sehr grosse Alveolen, dazwischen schmale exquisit fibrilläre Balken; am Rande kernreiche Bindegewebswucherung zwischen die Leberzellen eingreifend, mit Uebergang der so gebildeten Zellenräume in Carcinomalveolen. Einzelne der Leberzellen sind hier stark fettig degenerirt und wohl dem Verfalle bestimmt; aber an verschiedenen Präparaten sieht man auch, wie die vom Bindegewebe eingefassten Reihen langgestreckter Leberzellen gegen den Tumor hin in langgestreckte, allmählich breiter werdende Carcinomzellenalveolen übergehen. —

Nach dem Mitgetheilten müssen wir die Entwicklung der Carcinomzellen aus den Leberzellen resp. dem gleichartigen Epithel der Gallengänge, neben der Entwicklung innerhalb der Gefässse<sup>1)</sup>), als eine nicht gar seltene ansehen, und zwar sowohl für primäre als für secundäre Lebercarcinome. In welchem genetischen Verhältnisse dabei die stromabildende Bindegewebswucherung — die allerdings in den bisher mitgetheilten Fällen sehr erheblich war — zur Metamorphose der Leberzellen steht, müssen genaue Untersuchungen weiterer Fälle, namentlich mit Berücksichtigung der makroskopisch nicht affirirten Theile der Leber, lehren, und empfehle ich für dieselben die Anwendung der Palladiumcarminfärbung ganz besonders. Für unseren Fall hat die Annahme, dass die Bindegewebswucherung den primären, die Metamorphose der Leberzellen anregenden Vorgang bildete wohl viel für sich, da hier die Uebertragung des Carcinom's auf die Leber per continuitatem anzunehmen ist, und sehr wohl durch eine Fortpflanzung des pleuritischen Wucherungsprozesses auf das Gewebe der Glisson'schen Kapsel veranlasst sein konnte. Die Thatsache aber, dass diese Form der Carcinomentwicklung aus den Organzellen auch bei secundären Leberkrebsen Gültigkeit hat, spricht entschieden gegen die Alleinherrschaft der Implantationstheorie, wie Waldeyer<sup>2)</sup> sie lehrt, —

<sup>1)</sup> Eine andere Form der Histogenese des Leberkrebses scheint mir — wenn auch möglich und wahrscheinlich — so doch bisher nicht in derselben directen Weise erwiesen wie jene beiden Formen.

<sup>2)</sup> Sowohl in seinem Eingangs citirten Vortrage über den Krebs, als auch in dem früheren Aufsatze über die Entwicklung der Carcinome (dieses Archiv Bd. XLI.), in dem Waldeyer auch am Schlusse den möglichen Einfluss der „einleitenden“ Bindegewebswucherung auf die Entstehung der Carcinome bespricht.

wenn man nicht der Theorie zu Liebe alle sonstigen Zeichen der secundären Natur des betreffenden Lebertumors <sup>1)</sup>) negiren will; — sowie überhaupt der eben mitgetheilte Fall mit der Bildung eines besonderen bindegewebigen Stromas in der Leber bei Fehlen derselben in den anderen afficirten Organen, mit der embolischen Entwicklung der Carcinomzellen in der Chorioidea, der Entwicklung derselben aus den Bindegewebskörperchen in der Pleura, aus den Parenchymzellen in der Leber allen einseitigen Theorien des Carcinoms, speciell für die exquisit epitheliale Form desselben, widerspricht. —

#### IV. Zur mikrotechnischen Verwerthung des Palladiumchlorids.

Im Anschlusse an obige Mittheilungen füge ich einige Bemerkungen über die Anwendung des Palladiumchlorids für mikroskopische Untersuchungen im Gebiete der pathologischen Histologie hinzu, die mir für die Untersuchung des beschriebenen Falles treffliche Dienste geleistet hat. —

Bekanntlich hat F. E. Schultze <sup>2)</sup> darauf aufmerksam gemacht, dass das Einfach-Chlorpalladium ( $PdCl$ ), etwa in der Concentration von 1:800, ein treffliches Mittel zur Erhärtung kleiner Stücke organischer Substanz ist, und dabei zugleich den Vortheil bietet, dass es bestimmte Gewebsbestandtheile (namentlich Protoplasma und Muskelfasern) gelb färbt, letztere dadurch in dem Bindegewebsstroma, dessen leimgebende Grundsubstanz von  $PdCl$  nicht gefärbt wird, trefflich hervortreten lässt. Diese Farbendifferenz kann, wie Schultze ferner zeigte, noch dadurch erhöht werden, dass man die Schnitte des in  $PdCl$  erhärteten Theiles mit Carmin färbt. Es wird das Carmin dann zunächst nur von den vom  $PdCl$  nicht gefärbten Theilen aufgenommen, die leimgebende Grundsub-

<sup>1)</sup> Dieselben sind in unserem Falle: 1) die Gleichmässigkeit der grossen Zahl von Tumoren in der Leber, 2) ihre fast ausschliessliche Lage an der convexen Leberoberfläche, 3) die Integrität der linken Brusthöhle, obwohl der weit nach links reichende und ebenfalls mit dem Zwerchfell durch Adhäsionen verbundene linke Leberlappen von zahlreichen Knoten durchsetzt ist, 4) die Frische der einzelnen Bestandtheile in sämtlichen Lebertumoren.

<sup>2)</sup> Centralbl. f. med. Wisschft. Jahrg. 1867. No. 13 und Arch. f. mikrosk. Anat. III. 1867. S. 477.

stanz des Bindegewebes tritt mit rother Farbe hervor, während die anderen, gelb gewordenen Theile einen grünlichen Contrastschein bekommen. —

Für die Untersuchung pathologischer Organe hat diese Erhärting den Nachtheil, dass nur kleine (nach Schultze bohnengrosse) Stücke darin erhärten, und dass die PdCl-Lösung manche, namentlich bindegewebsarme Gewebe schwer durchzieht, und oft nur die oberflächlichste Schicht erhärtet (Schultze). Diesen Uebelständen gegenüber war es mir sehr angenehm, auf die erhärtende Eigenschaft des PdCl zu verzichten und nur die färbende zu benutzen. An guten Spirituspräparaten gelingt dies sehr gut, wenn man die feinen, für die mikroskopische Untersuchung bestimmten Schnitte in PdCl-Lösung legt; man ist dann der gleichmässigen Einwirkung des PdCl sicher und kann die combinirte Anwendung der Palladium- und der Carminimbibition mit ihren discreten Färbungen geradezu als mikrotechnische Reaction ansehen, während man bei in PdCl erhärteten Stücken doch nicht sicher sein kann, ob an den betreffenden Stellen das PdCl auch genügend eingewirkt halte. Was die Concentration der Pd-Lösung und die nötige Dauer ihrer Einwirkung betrifft, so können beide sicherlich sehr variiert werden. Zuweilen erhielt ich brauchbare Präparate, wenn ich eine Pd-Lösung von 1:1000 15 Minuten lang auf die Schnitte einwirken liess, und sie dann für wenige Minuten in starke Carminlösung legte; als sichere Methode kann ich jedoch nur folgende empfehlen: Man spüle die Schnitte sorgfältig in Wasser ab und lasse sie dann circa 24 Stunden in einer PdCl-Lösung von 1:2500 bis 1:3000 liegen. Erfolgt etwa eine Pd-Ausscheidung in der Flüssigkeit, so thut man gut sie zu erneuern. Dann spüle man die gelbgewordenen Präparate in einer Salzsäurelösung von 1:2000 sorgfältig ab, und bringe sie ebenfalls für 24 Stunden in eine schwache Lösung von Carmin und Glycerin. Für die Aufhellung und Aufbewahrung sind dann Nelkenöl und Canadabalsam sehr geeignet. —

Die Präparate, welche man auf diese Weise erhält, sind in allen denjenigen Fällen, in denen eine reichliche Menge bindegewebiger Grundsubstanz vorhanden ist, vortrefflich, und zum eigenen Studium wie zur Demonstration sehr zu empfehlen. Ich bitte den Leser nicht etwa die beige-

gegebenen Zeichnungen von Pd-Cm-Präparaten als Maassstab für die Schönheit und Anschaulichkeit derselben anzusehen; vollständig ungeübt im Zeichnen, konnte ich nur in rohester Weise wiedergeben, was ich sah. — Wo dagegen wenig oder gar keine leimgebende Grundsubstanz in den Präparaten vorhanden ist, imbibirt sich das Carmin auch bald in die zuvor vom PdCl gefärbten Theile und die etwa noch vorhandene Farbendifferenz hat dann keinen Werth mehr. Ich habe schon oben darauf aufmerksam gemacht, dass in der normalen Leber nur das wenige um die Pfortaderäste gelegene Bindegewebe durch die Pd-Cm-Reaction roth wird, und will hier noch bemerken, dass dies nur dann deutlich eintritt, wenn man die Einwirkung des Carmins unterbricht, sobald die Leberzellen anfangen, sich röthlich zu färben. Ist nun das Bindegewebe in der Leber vermehrt, wandelt sich die Bindesubstanz, die zwischen dem Leberzellennetze gelegen ist, in leimgebendes Bindegewebe um, dann giebt die Pd-Cm-Reaction treffliche Bilder (cfr. Fig. 4, 5, 6). — Für andere drüsige Organe gilt dies in ähnlicher Weise, und will ich hier beiläufig bemerken, dass nach einigen Nieren-Präparaten, die ich der Reaction unterwarf, leimgebendes Bindegewebe doch in viel grösserer Ausdehnung zwischen den gewundenen Harnkanälchen verbreitet zu sein scheint, als bisher angenommen wird. — Ebenso wie für die einzelnen Organe verdient die Pd-Cm-Reaction Anwendung bei der Untersuchung der Geschwülste, um das Verhältniss des leimgebenden Bindegewebes zu den Zellen in ihnen zu übersehen. Carcinome mit bindegewebigem Gerüste geben prächtige Bilder; ist das Stroma aber nicht leimgebender Natur, so sind die Färbungen vollständig verwaschen. Dem entsprechend erhielt ich von den im vorigen Abschnitte besprochenen Lebertumoren, bei denen keine Neubildung eines bindegewebigen Gerüstes stattfand, sondern die Leberzellen das Stroma bildeten, desgleichen von den Infiltraten der Chorioidea und den Lungengeschwülsten, keine discreten Färbungen, wohl aber in den Fällen mit Bindegewebswucherung. Bei den Sarcomen wird natürlich die chemische Beschaffenheit der Grundsubstanz ganz besonders maassgebend sein. Ist sie leimgebend, so färben sich namentlich die grösseren Stränge stark roth, und im Uebrigen tritt auch zwischen den Zellenmassen eine rothe Färbung ein, so dass an guten Präparaten, im Gegensatze zum Car-

cinom, eine dichte Mischung von Roth und Gelb eintritt. Bei den myelogenen Sarkomen widerstehen die Riesenzenlen am längsten der Carminimbibition und haben noch gelbe Farbe, wenn alle übrigen Zellen schon roth sind. —

Chromsäurepräparate scheinen sich für die Anwendung obiger Methode nicht zu eignen. Dagegen erhielt Merkel<sup>1)</sup> bei Chromsäurepräparaten des Centralnervensystems nach 1 bis 2 Minuten dauernder Einwirkung einer PdCl-Lösung von 1:300—600 auf die Schnitte und nachheriger momentaner Färbung in starker Carminlösung rothe Achsenzylinder mit gelbem Marke. Bei längerer Einwirkung des Carmins wurde auch das Nervenmark roth.

### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel XIII—XIV.

Taf. XIII. Fig. 1. Pleuritis carcinosa; knotenfreie Partie in PdCl erhärtet, Schnitt mit Carmin imbibirt. Rechts ein längerer Zellengang, der eine Cancroidkugel (a) einschliesst, und überall mit den Bindegewebskörperchen in Verbindung steht, sowie mit Ausläufern von Wucherungsheeren, die aus den Bindegewebskörperchen hervorzugehen scheinen. Vergr. 150.

Taf. XIII. Fig. 2. Dasselbe. Schnitt vom Spiritus-Präparat, mit PdCl und Carmin behandelt. Kernvermehrung in den vergrösserten Bindegewebskörperchen (b); die kleinen runden Kerne des Bindegewebes (a) liegen unregelmässig umher; die grossen, den Kernen der Carcinomzellen gleichenden, in den Bindegewebskörperchen. Vergr. 450.

Taf. XIV. Fig 3. Carcinöse Capillarembolie der Chorioidea. Chorioidea des in Müller'scher Flüssigkeit conservirten Auges aus der nächsten Nachbarschaft eines Infiltrates, von der Fläche. Mit epithelialen Zellen gefüllte Schläuche in Verbindung mit Blutgefässen. Bei A war nicht zu erkennen, ob das Blutgefäß in den Zellschlund überging; wahrscheinlicher war es, dass es darunter verlief. a, b Rothe Blutkörperchen. c Capillarkerne. e (in D) wahrscheinlich ein umgewandelter Capillarkern. Vergr. 320.

Taf. XIII. Fig. 4. Carcinoma hepatis, Uebergang der Leberzellen in Carcinomzellen. — Von einem in Pd erhärteten Stücke, mit Carmin imbibirt. Rand eines kleinen Knotens. a Normale Leberzellen, zwischen die sich die Bindegewebswucherung hineinzieht. d Vollständig von derselben eingekapselte Leberzellen. b Leberzellen in den Alveolen neben Carcinomzellen. Vergr. 320.

Taf. XIII. Fig. 5. Dasselbe. — Spirituspräparat, mit Pd und Cm behandelt. a Carcinomzellen. b Exquisit epithiale Zellen. c Leberzellen am Innenrande des Alveolensaums. d Das aussen von ihnen hinziehende Bindegewebe.

<sup>1)</sup> Cf. Henle's Nervenlehre (1871), Vorrede.

e Im Bindegewebe eingebettete längliche Leberzellenreihen. f Zusammenhang dieser Leberzellenreihen mit den am Innenrande des Alveolensaumes gelegenen. g Länglicher Alveolus; die Carcinomzellen zusammenhaftend. Vergr. 650.

Taf. XIII. Fig. 6. Hepatitis interstitialis diffusa — Spirituspräparat, mit Pd und Cm behandelt. a Leberzellenschläuche, vom Bindegewebe rings umgeben, das theilweise erweiterte Lumen (der intercellulare Gallengang) von galliger Flüssigkeit (e) erfüllt. b Interlobulärer Gallengang; c Querschnitt eines Gallenganges (vielleicht aber auch eines Leberzellenschlauches mit erweitertem Lumen). Vergr. 320.

---

## XXXIV.

### Von der Drehbewegung des Körpers.

Von Prof. A. W. Volkmann in Halle.

(Hierzu Taf. XV.)

---

Ein aufrechtstehender Mensch kann, ohne die Fussstellung zu ändern, sich dermaßen drehen, dass sein Gesicht eine starke Wendung nach hinten annimmt. Diese Drehung soll einer näheren Untersuchung unterworfen werden<sup>1)</sup>.

Die oberflächlichste Selbstbeobachtung lehrt, dass verschiedene Abschnitte des Körpers in sehr verschiedenem Grade zu Drehungen um eine Längenaxe geeignet sind, zu einer genaueren Beurtheilung der Rotationsfähigkeit sind Messungen der Drehungswinkel erforderlich. Um solche Messungen auszuführen, müsste die Lage der

<sup>1)</sup> Obschon mir seit langen Jahren bekannt war, dass Eduard Weber sich mit den Rotationsbewegungen des menschlichen Körpers beschäftige und die spirale Anordnung der Muskeln am Stomme mit den Drehbewegungen der Wirbelsäule in Verbindung bringe, so habe ich doch erst, nachdem ich vorliegende Arbeit dem Drucke übergeben, in Erfahrung gebracht, dass das Lehrbuch der Physiologie von Funke (II. 628) über die Weber'schen Untersuchungen manche vorläufige Mittheilungen enthalte. Aus diesen ergiebt sich, dass für einige der von mir aufgestellten Gesichtspunkte, die Priorität meinem hochverehrten, der Wissenschaft viel zu früh entrissenen Freunde zukomme. Es ist billig dies ausdrücklich hervorzuheben, während ich die gänzliche Unabhängigkeit meiner Untersuchungen von den Weber'schen eben so nachdrücklich betonen möchte.