

## XII.

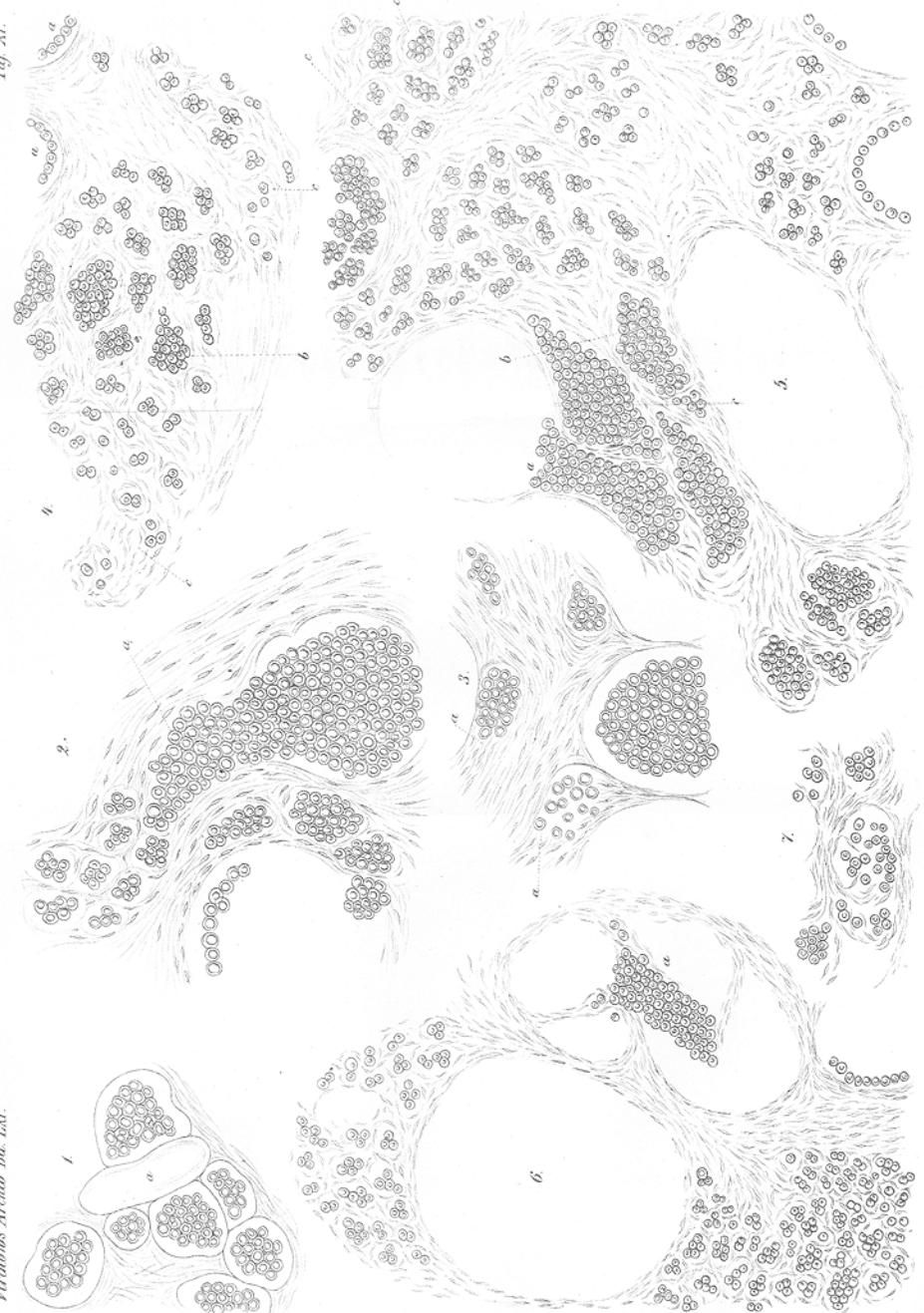
**Ueber die Entwicklung des vernarbenden  
Brustdrüsencrebse.**

Von Dr. Siegfried Wolffberg zu Erlangen.

(Hierzu Taf. XI.)

Die medicinische Facultät der Bonner Hochschule stellte im August des Jahres 1872 den Studirenden folgende Preisaufgabe: „Es soll durch mikroskopische Untersuchung erforscht werden, ob die Zellen des Mamma-Scirrus aus dem Drüsenepithelium entstehen.“ Der Verfasser der vorliegenden Abhandlung, welcher damals noch der Bonner Universität angehörte, löste die Aufgabe, wenn auch mehrere Punkte in seiner Arbeit einer ausführlicheren Untersuchung und Besprechung bedurft hätten. Die Hoffnung des Verfassers, diese Punkte bei späterer Gelegenheit einer weiteren Analyse zu unterwerfen, ging bis jetzt nicht in Erfüllung, und es lässt sich wegen anderweitiger Beschäftigung nicht absehen, wann sie sich realisiren wird. Der Verfasser sieht sich daher veranlasst, die Resultate seiner mikroskopischen Untersuchungen schon jetzt zu veröffentlichen. Er weiss wohl, dass dieselben nicht so abgeschlossen und abgerundet erscheinen werden, als man wünschen dürfte; glaubt aber ihrer Publication einigen Nutzen nicht absprechen zu sollen, theils weil sie wichtige Angaben früherer Autoren bestätigen, theils neue Beobachtungen beibringen.

Der Verfasser ver wahrt sich vorweg gegen eine allgemeinere Deutung der folgenden Untersuchungsergebnisse; dieselben beziehen sich eben einzig und allein auf jene Art von Brustkrebsen, welche seit Alters unter dem Namen der Scirren ein genau charakterisiertes makroskopisches und klinisches Verhalten andeuten. Im Interesse der wichtigen Carcinomfrage ist es überhaupt zu verurtheilen, aus der Untersuchung einer Geschwulst, oder einiger wenigen, welche ein Spiel des Zufalls dem Mikroskopiker zugetheilt, wie mehrfach geschehen, einen allgemeinen Schluss auf die Genese eines bestimmten Geschwulstgenus ziehen zu wollen.



Der harte, vernarbende Brustdrüsencrebs, *Scirrhous*, auch wohl Bingewebskrebs genannt, macht sich zuerst als ein harter Knoten in der Drüse bemerkbar. Er ist durch ein sehr langsames Wachsthum ausgezeichnet und charakterisirt sich klinisch auch dadurch den anderen Formen der Brustkrebs gegenüber, dass er fast ausschliesslich in den klimakterischen Jahren des Weibes auftritt. Er hat dies mit den harten Fibroiden der Uterussubstanz gemein. Diese Uebereinstimmung berechtigt eine Erwägung, welche vielleicht von vornherein einige Wahrscheinlichkeitsaufschlüsse über die Matrix des *Scirrhous* zu geben im Stande ist. Die Mamma und der Uterus sind während des germinatio-thätigen oder doch-fähigen Lebens des Weibes diejenigen Organe, welche periodisch eine höhere Lebensthätigkeit entfalten und dadurch die Summe von Nahrungsmaterial, welche der Körper zu eigenem Brauche nicht verwendet, zum Nutzen eines zweiten Individuums anlegen. Verliert nun der Körper die Fähigkeit, die Kosten für einen zweiten Organismus aufzubringen, so bleibt doch in manchen Fällen in der Mamma und im Uterus eine höhere Lebensenergie bestehen, welche in den für jene Organe charakteristischen Zellen sich kundgibt und zur Wucherung von *Geschwülsten* führt, im Uterus zu Muskelfibroiden, in der Mamma zu atypischer Epithelialzellenwucherung, d. h. zum Krebs.

Ein Einblick in die Literatur zeigt uns, dass die Ansichten der Autoren über die Genese des *Scirrhous* in derselben Disharmonie sich befinden wie die über die Genese der Carcinome im Allgemeinen. Hier und da vertritt wohl auch ein Forscher in zeitlich getrennten Arbeiten, wie bei dem heutigen Stand der Frage nicht zu verwundern ist, entgegengesetzte Anschauungen über den Ursprung der *Scirrhouszellen*. Virchow leitet mit grosser Entschiedenheit den Krebs vom Bindegewebe her. Er vergleicht<sup>1)</sup> die ersten Stadien der Eiterung mit denen der Carcinombildung und giebt u. A. eine Abbildung aus einem Brustdrüsencrebs, in welcher der Uebergang der Bindegewebzellen in die Elemente der Krebsheerde (Alveolen) demonstriert wird. Rindfleisch vertritt in seinem Lehrbuch der pathologischen Anatomie den gleichen Standpunkt. Das Bindegewebe wird fast durchweg für alle „ächte“ Carcinombildungen

<sup>1)</sup> Cellularpathologie. IV. Aufl. S. 539.

in Anspruch genommen; in Bezug auf den Mamma-Scirrus sagt Rindfleisch, „dass es keinem Zweifel unterliege, dass die meisten Zellnester durch eine directe Metamorphose der Bindegewebzellen entstehen: wenn irgendwo, bleibe hier die Lehre Virchow's unangefochten.“ Auch Billroth glaubte früher dem Bindegewebe die Richtung der Carcinomzellen zuschreiben zu müssen. Noch in einer neueren Arbeit<sup>1)</sup> rechnet er die Scirren der Mamma zu den sog. ächten Bindegewebskrebsen. In seinem Lehrbuch der allgemeinen chirurgischen Pathologie und Therapie jedoch lässt er die epithelialen Gebilde des Mamma-Scirrus aus den Epithelresten der Acini hervorgehen<sup>2)</sup>. Klebs und Förster verfechten die von Virchow zuerst allgemein durchgeführte Bildungsweise der Krebszellen auch für den Scirrus mammae.

Nachdem Thiersch in seinem berühmten Werke über „den Epithelialkrebs, namentlich der Haut“ das Epithel bei der Entwicklung der Caneroide wieder zu Ehren gebracht hatte, war es Waldeyer, welcher zuerst durchgreifend für alle Carcinomformen die Bildung aus dem Epithel aufrecht zu halten bemüht war<sup>3)</sup>. In seiner ausführlichen Arbeit über „die Entwicklung der Carcinome“ schildert er auf Grund zahlreicher Untersuchungen die Entwicklung des Mamma-Scirrus aus dem Drüsenepithel. Dem Bindegewebe vindicirt er zwar eine hohe Bedeutung für die Configuration dieses Krebses, aber die Metamorphosen des interstitiellen Gewebes sind nach ihm secundär. — Damit sind nun die Ansichten über die Entwicklungswise der Krebse, speciell des Scirrus noch nicht erschöpft. Nicht allein, dass mehrere Forscher sowohl dem Epithel als dem Bindegewebe die Fähigkeit zuschreiben, die epithelialen Elemente des Carcinoms hervorzubringen<sup>4)</sup>, — hat in neuester Zeit Köster vor Allem die Endothelen der Lymphgefässe in Anspruch genommen. Merkwürdig ist es jedenfalls, dass die Endothelen, welche genetisch Bindegewebzellen sind, allein die Entwicklung des Carcinoms über sich nehmen sollen, da Köster im Allgemeinen eine active Beteiligung des interstitiellen Gewebes

<sup>1)</sup> Billroth, Aphorismen über Adenom und Epithelialkrebs. Langenbeck's Arch. für klin. Chir. Bd. VII.

<sup>2)</sup> Billroth, l. c. Aufl. V. S. 726.

<sup>3)</sup> Dieses Archiv Bd. XLI.

<sup>4)</sup> S. u. A. Langhans, Dieses Arch. Bd. XXXVIII.

nicht anerkennen will<sup>1)</sup>). Die Pfade seines Lehrers Waldeyer hat Oscar Sachs in seiner Inauguraldissertation betreten<sup>2)</sup>). Er giebt in ihr schätzenswerthe Beiträge über die Entwicklung von Carcinomen der Lippe, des Uterus, der Niere, des Rectum und der Mamma. Auch Sachs lässt die Carcinomheerde aus den epithelialen Elementen hervorgehen und deutet die bekannten Köster'schen Bilder als Carcinomkörper, welche nicht etwa durch Metamorphose und Vermehrung der Endothelien, sondern durch das Hineinwachsen der Krebszellen in präformirte Lymphspalten entstanden sein sollen. Wir werden unten bierauf zurückkommen.

Ganz gewiss verkehrt ist die Anschauung einiger Autoren (z. B. Wernher's), welche den eigentlichen Scirrus ganz aus der Reihe der Carcinome gestrichen wissen wollen und ihn als eine einfache indurative interstitielle Mastitis betrachten.

Es würde eine unnütze Mühe sein, die uns in dieser Frage interessirende Literatur noch weitläufiger durchzugehen; es ist dies vollauf zur Genüge in der nicht geringen Zahl von Arbeiten geschehen, welche gerade in den letzten Jahren über die Carcinom-entwicklung veröffentlicht worden sind.

Das mikroskopische Bild des Mamma-Scirrus zeigt im Verhältniss zu den mannichfachen Erscheinungsformen dieses Krebses im Ganzen einförmige Gestaltungen. Ein Schnitt durch die mittleren Lagen, welche die typische Form der Geschwulst repräsentiren, ergiebt jenes bekannte alveoläre Gefüge, welches sich durch die Dernheit der Stromabalken und den geringern Umfang der Krebsalveolen charakterisirt. Die Menge und Qualität des Bindegewebes ist es, welche im Vergleich zu den übrigen Carcinomformen auffällt; — welche es möglich macht, dass eine Narbenbildung, eine Heilung des Krebses eingeleitet wird. Insofern wäre gegen den Namen „Bindegewebskrebs“ nichts einzuwenden; anders aber gestaltet es sich, wenn wir diesem Namen eine Andeutung über die Genese des Scirrus unterschieben wollten. Ich habe nirgendwo Anhaltspunkte gefunden, welche auf eine Entwicklung des Carcinomparenchys aus den Bindegewebselementen hinzuweisen schienen. Vielmehr sehe ich mich durch die Resultate meiner Untersuchungen genöthigt,

<sup>1)</sup> Köster, Die Entwicklung der Carcinome und Sarcome. Würzburg 1869.

<sup>2)</sup> Oscar Sachs, Die Entwicklung der Carcinome. Inaugural-Dissertation. Breslau 1869.

den Ausführungen Waldeyer's im Ganzen und Grossen mich anzuschliessen.

Fertigt man an der Grenze zwischen normalem Drüsenparenchym und der beginnenden Krebsinfiltration mikroskopische Schnitte, so gewahrt man zunächst eine progressive Metamorphose der Drüsenacini. Dieselben sind von verschiedener Form und Grösse, stets aber grösser als in dem anstossenden normalen Gewebe. Man erhält den Eindruck, als ob die Drüse sich zur Lactation anschicke oder schon in derselben sich befände. Die einzelnen Alveolen eines Aculus stehen meistens nicht auf derselben Entwicklungshöhe, ein Verhalten, welches sie von der in physiologischer Thätigkeit begriffenen Brustdrüse unterscheidet. Dass hier eine Wucherung der Epithelzellen des Drüsenparenchyms stattgefunden, ist unzweifelhaft. Wir finden das Lumen der Alveole verschwunden; ein Haufe grosser, dichtgedrängter, meist eckiger Zellen mit grossen Kernen erfüllt dasselbe; ich bemerke hier aber gleich, dass meistens eine periphere lichte Zone innerhalb der Alveole erübriggt, welche die Membrana propria äusserst deutlich erscheinen macht<sup>1)</sup>. Die Zellen sind von schön epithelialem Charakter und oft mit mehreren Kernen ausgestattet. Mehrmals gelang es mir, innerhalb dieser ersten Entartung des Parenchyms eine colloide Metamorphose der Zellen einer Alveole zu constatiren, — gleichsam eine Abirrung von dem gemeinsamen Entartungsplane des Epithels, welcher unzweifelhaft in einer vorderhand regellosen Wucherung zu sehen ist (Fig. 1 a). Charakteristisch ist die scharfe Grenze, welche dieses erste Stadium der carcinösen Entartung von dem Bindegewebe trennt. Dasselbe spielt zunächst eine passivere Rolle, indem es der Raumforderung der Acini genügt, — auch lässt sich die oft verschiedene Form der Alveolen durch ihr gemeinsames Wachsthum hinlänglich erklären. Aber das Bindegewebe behält seine passive Rolle nicht bei. Aehnlich wie seine Zellen in der Lactation zahlreicher, grösser und saftiger werden, so auch hier. Der Beginn des dyskratischen Reizes ist dem physiologischen äquivalent. Schnitte aus der Grenze des Krebses zeigen sehr bald bei fortschreitender parenchymatöser Wucherung rings in der Umgebung der carcinösen Entartung eine Anhäufung

<sup>1)</sup> Es unterliegt kaum einem Zweifel, dass wir hierin eine Wirkung des Alkohols, in welchem die Drüsen conservirt waren, zu suchen haben.

von kleinen, spindelförmigen Zellen: das Bindegewebe reagirt auf den pathologischen Reiz. Ob die neu entstandenen Bindegewebszellen einfach durch eine Vermehrung der vorhandenen entstanden sind, wage ich nicht zu entscheiden; spindelförmige Zellen mit mehreren Kernen oder andere Zeichen der directen Spaltung vorhandener Gebilde habe ich selten, aber doch zuweilen beobachtet. Der allmähliche Uebergang von zellenreichen zu zellenärmeren Zonen des Bindegewebes, welcher sich von der Umgebung der ursprünglichen Krebsheerde in centrifugaler Richtung kennzeichnet, entspricht der normalen Anordnung der Gefäße, welche in zahlreichen Capillaren die Drüsenendgebilde umkränzen und nur in grösseren Stämmchen die entfernteren Theile durchziehen. Da man, wie auch Waldeyer (l. c.) angibt, die kleinzellige Infiltration oft genug in der Nähe der Gefäße gewahrt, so erscheint es vielleicht gerechtfertigt, wenigstens für einen Theil der Bindegewebsneubildung die Auswanderung von farblosen Blutkörperchen in Anspruch zu nehmen.

Bevor wir die weiteren Schritte der Entartung kennen lernen, will ich die Bedeutung der Geschwindigkeit, mit welcher das Alveolarepithel wuchert, mit kurzen Worten zu würdigen wissen. Mit der Geschwindigkeit dieser Wucherung nehmlich ändert sich das Verhalten des Parenchyms zum Bindegewebe, und dieses Verhalten ist nach meiner Ueberzeugung der anatomische Ausdruck des klinischen Charakters der Carcinome. Die Zellenwucherung im Scirrus ist langsam; daher wird es dem Bindegewebe ermöglicht, Grenzmarken der weiteren Ausbreitung der Carcinomkörper zu setzen, — auf welche Weise, werden wir bald näher kennen lernen; je grösser also im Allgemeinen die reactive Entzündung des Bindegewebes, um so länger wird die tiefere Destruction des krebsig entarteten Organes hintangehalten. Daher der maligne Charakter der weichen und der Gallerikrebse, welche durch die Schnelligkeit ihrer Wucherung dem Bindegewebe nicht Zeit geben, durch Entzündung ihre Elemente von den überall offenen Infectionstrassen des Körpers, den Lymphspalten, abzusperren. —

Wir haben gesehen, wie die ersten Anfänge des Scirrus aus dem Alveolarepithel hervorgehen; doch auch die Cylinderzellen der Drüsenausführungsgänge sind, wie auch Waldeyer erwähnt, nicht unfruchtbare. Das Lumen derselben wird alsbald von dem gewucherten Zellbelag ausgefüllt, und nun steht der weiteren Ausbreitung

des Krebses ein Hinderniss nicht mehr im Wege. Aber nicht alle derartige cylinderförmige Zellenstränge gehören den metamorphosirten Ausführungsrohren zu. Auch die aus dem Alveolaparenchym hervorgegangenen Krebsheerde werden bald mehr bald weniger regelmässig cylinderförmig. Bei dem weiteren Wachsthum der ursprünglichen Krebsheerde wird die Membrana propria, wie ich wiederholt beobachtet habe, durchbrochen. Sie wird hierzu vielleicht durch die Aufnahme neuer Bindegewebszellen sehr befähigt. Die weitere Wucherung der Epithelzellen erfolgt dann auf demjenigen Wege, welcher den kleinsten Widerstand bietet. Unzweifelhaft sind dies die physiologischen präformirten Spalten des Bindegewebes, welche in Gestalt von labyrinthisch gewundenen Kanälen insofern von einem Endothel ausgekleidet sind, als sie von Bindegewebszellen begrenzt werden. In diesen Strassen wandert die Krebswucherung weiter, durch eigne Kraft wachsend, ohne Beteiligung des Endothels. Der Weg zu den Lymphdrüsen und zur Infection ist eröffnet und damit der klinische Charakter der Geschwulst gekennzeichnet. Wir werden daher dem klinischen Charakter der Zellenwucherung Rechnung tragen, wenn wir dieselbe erst von dem Augenblicke, da die normale Hülle des Bindegewebes durchbrochen wird, mit dem Namen der Krebsheerde oder, wie Waldeyer vorgeschlagen hat, der carcinomatösen Körper (Fig. 2 a) belegen.

So erklären sich, worauf auch Sachs in seiner oben citirten Inauguraldissertation aufmerksam macht, die Köster'schen Bilder, in welchen die Krebszellenzüge aus den Endothelien der Lymphgefässe hervorgehen sollen. Aber die Endothelien sind unfruchtbar; stehen die mit den Krebszellen ausgefüllten Lymphspalten in Verbindung mit den Alveolen, so erhält man die Ueberzeugung, dass die Lymphgefässe nur durch eine Wucherung der Epithelzellen der Drüsencini ausgefüllt sind. Dass gerade diese Räume bevorzugt werden, erklärt sich leicht aus dem geringen Widerstand, welchen die Spalten des Bindegewebes dem Wachsthum bieten.

Bei Gelegenheit dieser Beobachtung gedenke ich eines Bildes, welches bei der Untersuchung der Grenzen des Scirrus ziemlich oft begegnet und gar leicht zu einer Quelle der Täuschung werden kann, als entstände die Krebsalveole direct aus den gewucherten Bindegewebszellen. Wird nehmlich, wie eben beschrieben, das Septum der Alveole durch den Wachstumsdruck der sich vermeh-

renden Epithelialzellen durchbrochen, und damit der Weg zu dem in lebhafter Entzündung begriffenen Bindegewebe eröffnet (Fig. 3 a), so erscheint allerdings, besonders bei schwächerer Vergrösserung, der Uebergang der kleinen spindelförmigen Zellen zu denen mit epithelialem Charakter nur eine Frage der Zeit zu sein. Aber dieser Uebergang findet nicht statt. Wir werden weiter unten erfahren, auf welche Weise sich das Bindegewebe zu der weiteren Krebswucherung verhält. Zuvor will ich noch eines Punktes Erwähnung thun. Es ist unzweifelhaft, dass die Circulation der Lymphe in dem in Degeneration begriffenen Theile der Brustdrüse nicht gänzlich stockt. Die Circulation geräth freilich in Unordnung. Bei einem stärkeren Schube der entzündlichen Bindegewebsreaction mag die Durchtränkung des Gewebes mit Lymphe reichlicher werden; da geschieht es dann wohl, dass unter dem stärkeren Druck von den ohne Kittsubstanz neben einander liegenden Zellen der „carcinomatösen Körper“ eine oder die andere fortgeschwemmt wird von dem Strom der Lymphe. Der Zufall bestimmt es, wohin sie geräth. Vielleicht bleibt sie, bei eintretender Stagnation des Gewebesastes, in bisher noch normalem Parenchyme stecken — in einem Lymphraum inmitten der Bindegewebzellen. Die Zelle vermehrt sich, bildet einen neuen carcinomatösen Körper — ohne Zusammenhang mit dem Drüsenparenchym. Wie leicht ist hier bei der Untersuchung eine Täuschung über die Genese des Carcinomheerdes möglich!

Wir haben von der Bildung des Krebsstromas bisher noch nicht gehandelt. Mit kurzen Worten lässt es sich als durchgreifende Regel aufstellen, dass, wie das Parenchym des Brustscirrus aus dem Parenchym der Drüse, so das Stroma der Neubildung aus dem normaliter vorhandenen interstitiellen Gewebe hervorgehe. Auf welche Weise dies geschieht, darüber finden sich eingehendere Beobachtungen in der Literatur nicht vor. Im Allgemeinen geben uns die Figuren 2 und 3 hierüber Aufschluss. Wir finden in der letzteren sehr dicht nebeneinander die verschiedenen Entwickelungsstadien des Bindegewebes von der ersten periacinösen Wucherung bis zur Bildung des Stromas und sehen durch weitere Vermehrung seiner Elemente die für den Scirrus charakteristische Narbe. Die Acini sind bei a (Fig. 4) nicht mehr normal, entsprechen aber dem Begriff der carcinomatösen Körper noch nicht. Diese finden wir

bei b, aber nicht einen continuirlichen Zellenkörper darstellen, sondern durch die einscheidende Vermehrung des Bindegewebes in einzelne verschieden grosse, unregelmässig gestaltete Zellenhaufen zerfallen, welche zwar ihrer Natur nach von dem umgebenden Gewebe scharf getrennt sind — doch ohne eine deutlich ausgeprägte Grenzmembran. Interessant ist die Aehnlichkeit dieses Vorganges mit dem embryologischen Bilde der Eischläuche. Bekanntlich werden auch die Eizellen, welche durch eine Wucherung des Ovarialepithels entstehen, durch Vermehrung und Einscheidung des interstitiellen Gewebes des Eierstocks von einander getrennt. Je weiter von den Acinis bei a entfernt, um so üppiger wird in unserem Bilde die Wucherung des Bindegewebes, um so breiter werden die so entstehenden, anfangs zellen-, später faserreichen Balken des Stromas, und das typische Bild des alveolären Carcinombaues ist gegeben. Endlich sehen wir bei c die kleinzellige Wucherung überhand nehmen; die Krebsalveolen werden allmählich kleiner. Sie werden constringirt und ihre Zellen zerfallen körnig. Schliesslich entsteht ein bei schwächeren Vergrösserungen undeutlicher und, wenn ausser Zusammenhang mit früheren Stadien betrachtet, unverständliches Gewirre von kleinen Bindegewebzellen und dem körnigen Detritus der epithelialen Elemente. Ein solches Bild mag oft genug Ursache zu Irrthümern über die Matrix der Krebszellen geworden sein.

Die mikroskopische Form der uns hier interessirenden Bindegewebzelle ist, wie stärkere Vergrösserungen lehren, die Spindelform. Sie hat zwei weit zu verfolgende sich verjüngende Ausläufer und einen spindelförmigen Kern. Die Zellen scheinen durch ihre Fortsätze oft mit einander in Verbindung zu stehen. Die Zelle ist unzweifelhaft die Jugendform, sie wird bei weiterer Umwandlung zur Faser. Umgekehrt erfüllen sich die derberen Faserzüge, welche die Septa der Drüsenacini darstellen, aus dem Reste ihres Protoplasmas mit neuen saftreichen Zellen, welche eine progressive Metamorphose des Bindegewebes ermöglichen.

Das Verhalten des interstitiellen Gewebes ist demgemäss\*, wie unsere Untersuchungen gelehrt, zweifacher Art. Fig. 4, welche ein treues Entwickelungs- und Lebensbild des Brustdrüsencirrus giebt, bringt die Reactionsweise des Bindegewebes zur Anschauung. Wir haben festzuhalten, dass einmal die Membrana propria der Drüsen-

alveole durch die Wucherung ihrer epithelialen Elemente durchbrochen wird (Fig. 4, a) — zur Bildung der sog. carcinomatösen Körper (b); dass hiermit aber Hand in Hand geht eine entzündliche Hyperplasie des perialveolären und periakinösen Gewebes, welche zur Einscheidung der Krebskörper in die definitiven Krebsalveolen führt (c).

Zur genaueren Analyse dieser Verhältnisse empfiehlt sich die Untersuchung geschüttelter Präparate. In Fig. 5 sehen wir einen schräg durchschnittenen Milchgang, sein Lumen theilweise noch von haftenden Krebszellen ausgefüllt. Er wird von einer reichlichen Bindegewebswucherung umkränzt; von dieser ziehen schmale Züge in das Innere des Ausführungsrohres und beginnen die Bildung von Krebsalveolen. Aehnliche Verhältnisse zeigte Fig. 7. Um das Eindringen von Bindegewebssügen in grössere Krebsalveolen constatiren zu können, bedarf es der Ausführung sehr feiner Schnitte. Oft gewahrt man, wie aus dem Bindegewebe eine einzelne Zelle in das durch Schütteln frei gewordene Lumen der Alveole hineinragt. Keineswegs gehören die Alveolen, welche auf diese Weise getheilt werden, immer zu den grössten. Das Eindringen der Spindelzellen zwischen die Zellen des Krebsparenchyms gewährt ein höchst charakteristisches Bild (s. besonders Fig. 7), und es gelingt leicht, in jedem fein genug geführten Schnitte, welcher nicht ganz durch die Grenze des Tumors und nicht ganz durch die centralen Partien gemacht ist, diese Beziehung des Epithels zum Bindegewebe zu constatiren. Die interessanten Beobachtungen, welche Biesiadecki<sup>1)</sup> bei Hautentzündungen gemacht, bei welchem er in dem neu sich entwickelnden Epithel zwischen den Zellen spindel- und sternförmige Bindegewebssellen fand, geben ein interessantes Pendant aus der Lehre von der Entzündung zu unserem Befunde in dem vernarbenen Mammakrebs.

Ich habe bisher soviel als möglich auf die für die Beurtheilung des Entwicklungsganges des Krebses so bemerkenswerthen Täuschungsquellen hingewiesen, durch welche die mikroskopischen Schnitte den Beobachter, welcher sich nicht streng an die Randpartien des Tumors bält, leicht irre führen können. Darin besteht die Eigenthümlichkeit gerade der uns vorliegenden Krebsform, dass die wu-

<sup>1)</sup> S. Biesiadecki, Sitzungsberichte der Wiener Akademie. Bd. LVI.

chernden Bindegewebeszellen die Oberhand gewinnen und schliesslich durch den beschriebenen Einscheidungsprozess nur mehr kleine Mengen epithelialer Gebilde unter sich beherbergen. Sieht man nun noch die Spindelzellen selbst in den verschiedenen Stadien ihrer Entwicklung, so liegt der Gedanke allerdings nahe, dass sie nur die Vorstufe der epithelialen Elemente bilden. Aber niemals entsteht die Krebszelle aus einer Spindelzelle. Der Entwicklungsweg führt eben, wie Randpräparate beweisen, von den gewucherten grösseren Alveolarzellenhaufen zu den kleineren und kleinsten — und nicht umgekehrt.

Ich benutzte zu dieser Untersuchungsreihe eine ziemlich grosse Zahl von Brustdrüsencarcinosen, welche in Alkohol erhärtet waren. Ich färbte meine Präparate mit Hämatoxylin und untersuchte sie in Glycerin.

Es liegt auf der Hand, dass die Bedeutung des Bindegewebes in der untersuchten Art des Brustdrüsencarcinosen viel Interesse zu weiterer Erforschung gewährt; ich wurde verhindert, diesem Interesse zu folgen. Soviel glaube ich aber durch die vorliegende Arbeit gefunden zu haben,

1) dass die Frage, ob die Zellen des Brustdrüsencirrhus aus dem Drüsenepithelium entstehen, mit aller Entschiedenheit bejaht werden müsse;

2) dass das Bindegewebe der Drüse durch eine interessante und variationenreiche Beteiligung am Wachsthum des Tumors zur Bildung des Stromas und zur Vernarbung führe.

Meine Untersuchungen regten übrigens in mir eine weitere Frage an, welche sich an das so höchst charakteristische Verhalten des Drüsens-Bindegewebes knüpft. Sollte die entzündliche Reaction, welche die Wucherung der Drüsenealveole hervorruft, in der That jene bedeutende Höhe gewinnen können, welche schliesslich durch die so üppige Vermehrung der interstitiellen Elemente zur Verödung der Krebsalveolen führt? Nach keinem anderen Reize, wie wir ihn z. B. bei den Entzündungen der milchspendenden Brust in hohem Maasse finden, zeigt das Bindegewebe ein gleiches Verhalten. Auch während der Schwangerschaft schwellen die Alveolen so bedeutend, dass die Brust um ein Drittheil ihres Volumens wächst; aber die Reaction des Bindegewebes bleibt auf niedriger Stufe stehen. Man wird nicht einwenden können, dass die über die ganze Mamma

ausgedehnte acinöse Wucherung durch Compression eine erheblichere Bindegewebsvermehrung verhindere. Denn die Brust der Schwangeren ist nicht anämisch; man weiss, wie heftig und unstillbar sie nach Verletzungen blutet. Dennoch beschränkt sich die kleinzelige Infiltration auf eine schmale Zone des periacinösen Gewebes. — Trifft aber vielleicht der dyskratische Reiz, welcher — doch offenbar vom Blute aus — die Epithelzellen der Acini zur Wucherung treibt, gleichzeitig auch die Bindegewebszellen? Diese Annahme ist nicht undenkbar und — wie mir scheint, zur Erklärung des Verhaltens des Bindegewebes in vielen Carcinomformen unabweisbar. Hierfür spricht denn auch die Infectionswise der Lymphdrüsen. Es giebt viele Forscher, welche in den durch einen primären Heerd infizirten Drüsen wenigstens im Anfange der Entartung Nichts gefunden haben wollen, was für Carcinosis charakteristisch wäre. Eine von dem chemischen dyskratischen Reiz getroffene Bindegewebszelle war eben nach der Lymphdrüse verschleppt worden und in ihr die Ursache zu weiterer Bindegewebswucherung geworden. Doch will ich es dahin gestellt sein lassen, ob die Infection der Lymphdrüse auch durch den Luftstrom, der sich von dem primären Heerde ergiesst, erfolgen kann, und in welcher Weise die Schwellungen der Lymphdrüsen nach Entzündungen, zumal nach Entzündungen ohne spezifischen Charakter zu erklären sind. Dass aber die meisten infizirten Drüsen zumal im weiteren Verlauf carcinösen Charakter erhalten müssen, liegt auf der Hand. Dieser wird ihnen aufgeprägt durch die Embolie epithelialer Carcinomzellen, welche in ihnen geeignete Brutstätte finden und zur Bildung von Carcinomkörpern führen. — Der chemische Reiz, welcher bei der Entwicklung von Carcinomen zur Geltung kommt, trifft Bindegewebe und Epithel in verschiedenen Tumoren mit verschiedener Intensität. Dass von dieser Reaction der klinische Charakter der Geschwülste abhänge, habe ich bereits oben auseinandergesetzt; die Beziehungen, welche zwischen den zeitlich coincidirenden Wucherungen des Epithels und des Bindegewebes bestehen, bedingen in ihrer Verschiedenheit die Unterschiede der einzelnen Carcinomformen. Daran aber ist festzuhalten, dass auch unter dieser Voraussetzung aus den Bindegewebszellen niemals epitheliale Gebilde entstehen; zwischen beiden besteht ein durch die Embryologie begründeter Gegensatz.

Zum Schlusse sei mir zu erwähnen gestattet, dass ich beiläufig

eine Reihe anderer Brustdrüsencarcinome der mikroskopischen Untersuchung unterworfen und dort dieselben genetischen Verhältnisse gefunden habe, wie in dem *Scirrus mammae*.

Meine Untersuchungen sind in dem Bonner pathologisch-anatomischen Institute des Herrn Prof. Rindfleisch unter der gütigen Leitung dieses meines verehrten Lehrers ausgeführt worden. Ich will an dieser Stelle mittheilen, dass die Studien über die Genese der verschiedenen Carcinome in dem Institute fortgesetzt werden sollen, und dass vor Allem die reichen Brustdrüsencrebse das nächste Interesse dargeboten, sie einer ausführlicheren mikroskopischen Untersuchung in Bezug auf die Art ihrer Entwicklung zu unterwerfen.

Bonn, den 8. October 1873.

### XIII.

#### Experimentelle Untersuchungen über die „wachsartige Degeneration“ der quergestreiften Muskelfasern.

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut in Heidelberg.

Von Dr. med. W. Weihl aus Thal-Itter.

(Hierzu Taf. XII.)

Die Experimente, welche der nachstehenden Abhandlung zu Grunde liegen, wurden angestellt auf Anregung und unter gütiger Leitung des Herrn Professors J. Arnold im pathologisch-anatomischen Institut zu Heidelberg. Die Arbeit lag schon im Herbst des verflossenen Jahres, vollständig ausgeführt vor, allein Gründe von rein äusserer Natur veranlassten mich, dieselbe erst jetzt zur Veröffentlichung zu bringen.

Durch Zenker's Arbeit: „Ueber die Veränderungen der willkürlichen Muskeln im Typhus abdominalis, Leipzig 1864,“ wurde die allgemeine Aufmerksamkeit auf einen bis dahin nur ganz gelegentlich erwähnten pathologischen Zustand der quergestreiften Musculatur hingeleitet, auf die von dem citirten Forscher so genannte „wachsartige Degeneration.“ Die so meisterhaft gegebene