

### XIII.

## Ueber secundäre Krebsentwicklung im Diaphragma.

Aus dem pathologischen Institut des Herrn Prof. v. Recklinghausen  
in Strassburg i. E.

Von Arcadius Rajewsky aus St. Petersburg.

(Hierzu Taf. X.)

---

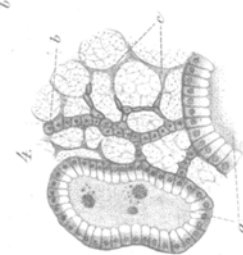
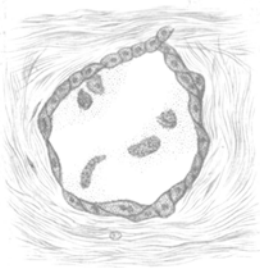
Prof. v. Recklinghausen stellte mir die Aufgabe, zu untersuchen, auf welchen Wegen Krebsgeschwülste sich im Diaphragma verbreiten und auf welche Weise sich in diesem Organe Krebsknoten und die darin befindlichen krebsigen Elemente bilden.

Zum Material für die Beantwortung dieser Fragen dienten mir einige Exemplare von Cylinderepithelkrebsen des Zwerchfells, die sich sämmtlich secundär nach Leberkrebs entwickelt hatten. Ausserdem hatte ich einige Fälle von colloidem Krebs, welcher secundär nach Magenkrebs entstanden war.

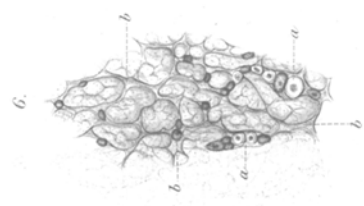
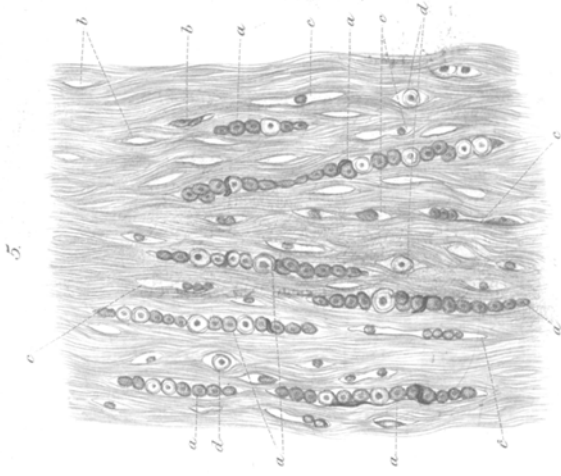
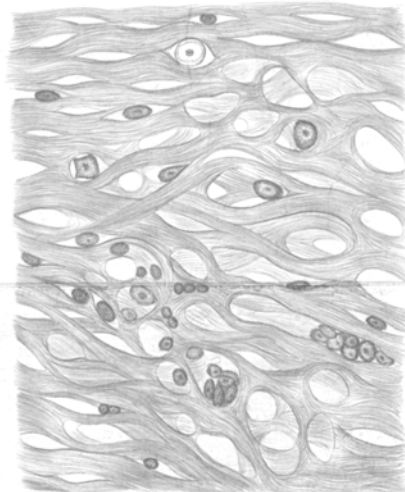
Die Zwerchfelle wurden zuerst in frischem Zustande untersucht, dann auf verschiedene Weise erhärtet und darauf nach den bekannten Methoden untersucht. — Da die Resultate der Untersuchungen beider Krebsarten etwas differirten, so halte ich es für's Beste, die Befunde jeder Art einzeln zu beschreiben.

#### 1. Cylinderzelliger Krebs.

Die seröse Hülle der der Bauchhöhle zugekehrten Fläche der von dieser Krebsart afficirten Zwerchfelle war von zahlreichen ziemlich dichten Knoten durchsetzt und durch dieselben etwas aufgetrieben. Die Grösse dieser Knoten schwankte zwischen Erbsen- und Hirsekorngrosse. Sie waren besonders zahlreich da, wo das Diaphragma mit etwas prominenten Lebergeschwülsten in Berührung stand. Auf solchen Stellen flossen die Knoten häufig in einander, und hatten hier die grösste Ausdehnung. Je weiter sie von diesen Gruppen entfernt waren, desto kleiner und zerstreuter waren sie angeordnet.



7.



Eine solche typische Ablagerung der Krebsknoten war besonders auffallend in 2 Fällen, welche einen frischeren Prozess darstellten, während in allen anderen Fällen diese typische Ablagerung nicht zu bemerken war und alle Knoten auf grossen Diaphragmastrecken gleichmässig angeordnet lagen. In diesen letzteren Fällen waren die Knoten älter als in den 2 obengenannten, auch waren hier Krebsknoten auf der serösen Hülle der Brusthöhlenfläche zu bemerken, welche in den beiden früheren Fällen fehlten.

Macht man mikroskopische Schnitte in verschiedenen Richtungen, so sieht man bei mittlerer Vergrösserung, dass die ganze Hülle und auch das subseröse Gewebe in den Stellen, wo sich die beschriebenen Knotengruppen befinden, von zahlreichen scharf vom umliegenden Bindegewebe abgegrenzten Höhlen durchzogen sind. Form und Grösse dieser Höhlen ist sehr verschieden. Sie stellen sich auf den Schnitten als unregelmässige Figuren dar. Hie und da anastomosiren sie mit einander entweder durch feine und ziemlich lange Kanäle, die etwas den Drüsenausführungsgängen ähneln, oder blos durch zellige Züge, oder diese Anastomosen werden durch einen kurzen weiten Kanal vermittelt. Wir erhalten durch dieses Bild den Eindruck, als seien die Höhlen nichts anderes als erweiterte Stellen von irgend welchen Kanälen, um so mehr als sie gerade in der Richtung der genannten Anastomosen ihren grössten Durchmesser besitzen.

Sieht man eine ganze Reihe solcher Präparate bei einer Vergrösserung von 150 an, so bemerkt man auf den vertical zur Oberfläche gemachten Schnitten eine ganz auffallende Erscheinung in der Anordnung dieser Höhlen, welche darin besteht, dass die grössten Höhlen, welche mehr regelmässig abgegrenzt sind, fast ausschliesslich im subserösen Fasergewebe liegen. (Die Präparate waren vom C. tend. genommen.) In der Serosa selbst sind die Höhlen kleiner und ganz unregelmässig begrenzt. In der oberflächlichen Schichte der Serosa endlich sind sie sehr klein und gleichsam der Oberfläche des Diaphragmas parallel ausgezogen. Hier treten von ihnen in verschiedenen Richtungen zahlreiche, sehr feine Aeste in Verbindung mit benachbarten und entfernten Höhlen, und man sieht mehr, als irgendwo sonst, die genannten, parallel den Bindegewebsfasern gehenden, zelligen Züge, welche entweder in kleine Höhlen übergehen, oder sich im Bindegewebe verlieren, oder schräg

zur Oberfläche des Diaphragmas ziehen und dort in ganz geringer Entfernung von der Oberfläche ohne irgend welche Ausdehnung endigen, oder manchmal sogar bis auf die Oberfläche zu gelangen scheinen. Auf eben solchen Schnitten sieht man manchmal grössere Züge, in denen die zelligen Elemente in 2 Reihen angeordnet sind, so dass sie sich wie Drüsenausführungsgänge darstellen.

Diese letzteren, schräg zur Oberfläche emporsteigenden Züge gehen hier in Ausdehnungen über, welche schon als Höhlen angesprochen werden können; parallel der Oberfläche gehen dann von der anderen Seite der Höhle wieder Kanäle ab, die ihrerseits wiederum auch manchmal in Höhlen endigen. Man erhält schliesslich aus einer grossen Anzahl von solchen Präparaten den Eindruck, dass alle die in den verschiedenen Schichten liegenden Höhlen von differenter Grösse in Verbindung mit einander und mit den zelligen Zügen stehen.

An denjenigen Krebsknoten, welche sich auf der Brutseite des Zwerchfells gebildet hatten, sieht man im Allgemeinen ein ähnliches Bild von mit einander anastomosirenden Höhlen, aber sie sind hier grösser und mehr oval gestaltet, dennoch aber vom umliegenden Gewebe sehr scharf abgegrenzt. Auf der Brustseite bemerkt man in diesen Fällen nie jene kleinen Höhlen und zelligen Züge, mit denen die Bauchhöhlen- und Diaphragma-Seite so reichlich ausgestattet war. Man kann sagen, dass die Höhlen der Brustseite fast nie bis zur Serosa selbst gehen und ihren Sitz vornehmlich in der Subserosa haben. Präparate letzterer Art eignen sich besonders dazu, die Verbindung von Krebsknoten an der Bauchhöhlen- und Diaphragma-Seite mit den an der Brusthöhlen- und Diaphragma-Seite liegenden zu verfolgen. Diese Verbindung wird durch ziemlich grosse Kanäle mit weitem Lumen vermittelt, welche die Schichten des umliegenden Faser- und Bindegewebes meistens schräg durchbohren. Manchmal sieht man in den älteren Knoten, dass die an der Brustseite befindlichen Höhlen mit denen an der Bauchhöhlen- und Diaphragma-Seite verschmelzen.

Nach all dem oben Beschriebenen müssen wir fragen, auf welche Weise die Systeme von mit einander anastomosirenden und Netze bildenden Höhlen und Kanälen entstanden sind. Sie machen durchaus den Eindruck, dass sie sich aus schon vorhandenen Kanälen, d. h. aus den Lymph- oder Blutbahnen entwickelt haben.

Nun sehen wir überall in unseren Präparaten, dass die Blutbahnen

keine bedeutenden pathologischen Veränderungen erlitten haben. An einigen Stellen, wo sie bedeutend hyperämisch geworden sind, kann man sie ganz deutlich verfolgen, an anderen Stellen erscheinen sie leer. Manchmal sieht man sie durch die beschriebenen Höhlen oder ihnen parallel gehen. Letzteres Verhältniss der Blutgefässe zu den Krebshöhlen sieht man am besten an den mit Pikrocarmin behandelten Präparaten. Dagegen sind Lymphbahnen ausserhalb unserer Kanäle und Höhlen nicht sichtbar und da wir doch wissen, dass sie im Diaphragma sehr zahlreich vorhanden sind, müssen wir annehmen, dass die beschriebenen Höhlen nichts anderes sind als entartete Lymphbahnen. Diese Annahme wird noch bestärkt, wenn wir die Anordnung der Lymphbahnen verschiedenen Kalibers im Diaphragma berücksichtigen. Wir finden dann eine grosse Analogie zwischen der Anordnung der Höhlen im krebsigen und der Anordnung der Lymphbahnen im normalen Zwerchfell. Alle grossen Lymphgefässe und ihre Capillaren verlaufen grade unter der Serosa in verschiedenen Schichten, wo sie dichte Netze bilden, deren Zweige meistens flaschenförmige Ausbuchtungen haben. An diesen Stellen sehen wir in unseren Fällen anastomosirende Höhlen verschiedenster Grösse. In der Serosa selbst sind im physiologischen Zustande kleine Lymphcapillaren und zahlreiche Saftkanälchen, welche sehr dichte Netze bilden, deren Knotenpunkte sternförmige Ausbuchtungen haben. In unseren Präparaten sehen wir nun auch Systeme von verästelten und mit einander anastomosirenden kleinen Höhlen, sowie zahlreiche zellige Züge, besonders in der oberflächlichen Schicht. Wenn wir diese Züge an der Peripherie der Krebsknoten finden und bei starker Vergrösserung betrachten, so constatiren wir, dass sie alle aus kleinen Zellen bestehen, welche jungen Epithelial- oder Wanderzellen ähnlich sind (Fig. 1 b).

Weiter beobachten wir, dass diese Züge immer parallel den Faserbündeln gehen und manchmal plötzlich endigen. Hier bemerkt man dann, wie die durch den Zellenzug auseinandergedrängten Bindegewebsfasern sich nicht sofort zusammenschliessen, sondern noch eine kleine Strecke getrennt bleiben, in welchem Raum zuweilen spindelförmige Bindegewebszellen liegen. Wir haben hier also in der früheren Bahn der Lymphgefässe zellige Züge, welche man nicht selten bis zu ihrer Verbindung mit grösseren oder kleineren Krebshöhlen verfolgen kann, was uns ein deutlicher Beweis

ist für die Entstehung der Höhlen und all der zugehörigen Kanäle aus Lymphbahnen. Noch besser kann man die Verbindung der Zellenzüge und kleinsten Höhlen in gefärbten Präparaten verfolgen, besonders an Stellen, wo Sehnenbündel quer durchschnitten wurden. Hier sieht man auch die Verbindung von kleinen Höhlen mit vielen Saftkanälchen, in welchen schon einige Veränderungen vorgegangen sind. Die Saftkanälchen, die in directer Verbindung mit kleinen Höhlen oder Zellenzügen stehen, sind nemlich manchmal auch von zelligen Elementen erfüllt (Fig. 4c), wobei der Inhalt der Kanälchen rosenroth und alles Protoplasmatische etwas stärker gefärbt ist, während das umliegende Sehnen Gewebe ganz frei von Farbe geblieben ist.

Bei Betrachtung zahlreicher, senkrecht zur Oberfläche gemachter Schnitte sieht man, wie einige Kanäle bis zur Oberfläche des Zwerchfells gehen und hier in ganz ähnlicher Weise münden, wie es Dybkowsky in seinen verticalen Schnitten der Pleura costalis, deren Lymphbahnen injicirt worden waren, zeichnet; Fig. 1a zeigt, dass diese Verbindung nichts Pathologisches ist, sondern eher ein Lymphgefässstoma bedeutet.

Aus dem bis jetzt Gesagten schliessen wir, dass die Krebshöhlen in den von uns untersuchten Diaphragmen sich ausschliesslich aus Lymphbahnen entwickelten. Alle grösseren Höhlen, welche in den unteren Schichten der Serosa selbst und im subserösen Fasergewebe liegen, sind entartete Lymphgefässe und Lymphcapillaren; alle kleinen sternförmigen Höhlen, welche in den oberflächlichen Schichten der Serosa liegen und auch manchmal zwischen grösseren Höhlen in den tieferen Schichten bemerkt werden, sind die Knotenpunkte veränderter Saftkanälchen. Die zelligen Züge sind entweder kleine Lymphcapillaren oder Saftkanälchen.

Alle beschriebenen Höhlen sind im Innern mit Epithelzellen ausgekleidet, welche in den grösseren eine ganz regelmässig cylindrische (Fig. 4a), in den kleineren eine mehr cubische Form haben (Fig. 1). In den anastomosirenden Kanälen sind die Zellen ganz cubisch. Die Zellen aller zelligen Züge, welche in Verbindung mit den Höhlen stehen, ähneln jungen Epithelialzellen. Wir sehen fast nirgends das flache Epithel, welches die Lymphbahnen im normalen Zustand auskleidet.

Haben wir es hier mit einer Umwandlung oder Vertauschung der Zellen zu thun? mit anderen Worten: ist

das Cylinderepithel entstanden durch Differenzirung des früheren flachen Epithels, oder entwickelte es sich blos an Stellen des letzteren, indem dieses durch irgend einen pathologischen Prozess verschwand?

In der neueren Literatur finden wir viele Hinweise darauf, dass das flache Epithel, welches die Gefäße, besonders die Lymphgefäße auskleidet, sich differenziren und andere Epithelsorten geben kann (Köster u. A.).

Man findet oft kleine Höhlen, welche mit flachem Epithel und neben ihnen wieder solche, die mit cubischem oder Cylinderepithel ausgekleidet sind. Weiter erhält man manchmal Querschnitte von Lymphstämmen in der Subserosa, welche an den gegenüberliegenden Seiten verschiedene Gestalten des Epithels darbieten. Auf der einen haben wir ganz flaches Epithel, auf der anderen Seite cubisches und hier sehen wir auf die schönste Weise den Uebergang beider Epithelarten in einander (Fig. 3). Ausserdem finden wir in solchen quergeschnittenen Lymphstämmen neben den fettig degenerirenden Epithelzellen auch solche, welche von ihrem Boden abgehoben worden und mit ihm nur noch durch eine kleine Protoplasmabrücke zusammenhängen (Fig. 3a). Im Lumen sehen wir Körnchenkugeln mit allen Uebergangsformen der Zellen in dieselben. — Die beschriebenen Bilder berechtigen uns zu dem Ausspruch, dass die flachen Epithelzellen sich in unseren Fällen einerseits in cubische oder Cylinderzellen differenziren und andererseits wieder andere ihren Boden verlassen und Körnchenkugeln bilden. Bei der ersten Metamorphose betheiligen sich jüngere Zellen, welche ihre Lebensfähigkeit noch nicht verloren, bei der zweiten dagegen ältere, die wohl bereits im Absterben begriffen sind.

Die obenerwähnte Abhebung der Epithelzellen von ihrem Boden müsste eigentlich zur Defectbildung an der inneren Fläche der Höhlen führen, d. h. auf den Schnitten, die durch Höhlen, besonders durch junge gemacht wurden, müssten wir neben dem cubischen Epithel auch Strecken finden, denen alles Epithel mangelt. Solche Defecte aber treffen wir nirgends. Es scheint vielmehr, dass diese Stellen sich rasch neuerdings mit Epithel bekleiden, das einen mehrfachen Ursprung haben kann. In der Umgebung der Höhlen finden wir zunächst nur sehr selten eine zellige Infiltration des umliegenden Gewebes. Bekommt man dagegen gute Schnitte

von frischen oder in Müller'scher Flüssigkeit erhärteten Präparaten, so sieht man auf ihnen in den quergeschnittenen Lymphstämmen neben der Differenzirung des flachen Epithels auch alle Erscheinungen der Zelltheilung (Fig. 2). Letzterer Vorgang lässt keinen Zweifel mehr daran, dass die flachen Epithelzellen sich vermehren. Diese Thatsache giebt uns eine Möglichkeit, das Entstehen der Zellenzüge, welche in Verbindung mit den Krebshöhlen stehen, zu erklären. Bei Untersuchung der Zellenzüge findet man nemlich, dass die den Strang bildenden Zellen verschiedenen Alters sind. Je näher sie den Krebshöhlen liegen, desto mehr ähneln sie dem Epithel, während sie sich an den Stellen des Zuges, die entfernter vom Krebsknoten sind, ganz atypisch darstellen. Man könnte die letzteren für Wanderzellen halten. Doch ist eine solche Annahme kaum zulässig. Es scheint uns wahrscheinlicher, dass diese Zellen auch durch Vermehrung der flachen, in den Höhlen befindlichen Zellen entstanden sind. In den Höhlen selbst kann man, wie schon gesagt, einen Theilungsvorgang beobachten, der sich auf die Zellen der Wandungen beschränkt. Wenn eine Zelle sich neben der Einmündung eines Saftkanälchens befindet, so kann sie bei ihrer Theilung auch in das Saftkanälchen Ansläufer schicken, die neue Zellen erzeugen, wieder neue und sofort, so dass ganz natürlich eine Anhäufung in der Richtung des kleinsten Widerstandes, d. i. in der Richtung des Saftkanälchens, zu Stande kommt. Das Wachsthum dieser Zellenstränge erinnert ganz an die gleichwerthigen Erscheinungen bei Pflanzenzellen.

Unsere Annahme, dass die krebsigen Epithelzellen in die Saftkanälchen von den Lymphgefässen aus gelangen, wird noch bestärkt, wenn wir wieder die Präparate mit den quergeschnittenen Bindegewebsbündeln, zwischen denen bereits Epithelneubildung aufgetreten ist, ansehen. Hier finden wir, wie Fig. 4 zeigt, dass die Zellen blos in solchen Aestchen des Saftkanalsystems liegen, die mit lymphatischen Höhlen in unmittelbarster Verbindung stehen. Die den Höhlen näher liegenden sind grösser und mehr epithelähnlich als die weiter abliegenden.

Die Cylinderepithelzellen, welche die genannten Höhlen auskleiden, finden wir in verschiedenen Stadien der schleimigen Metamorphose, die Höhlen selbst sind von Schleim erfüllt. Die schleimige Substanz als ein Product zelliger Metamorphose sammelt sich zuerst



in vereinzellen Stellen, da sie von der durchströmenden Flüssigkeit nicht leicht fortgeschwemmt werden kann. Unter dem Einfluss der Säfte, welche fortwährend von den Saftkanälchen in die Lymphgefäße gelangen, fängt dann genannte Substanz an aufzuquellen und die sie umschliessenden Gebilde auszudehnen, gleichzeitig schiebt sie sich weiter in benachbarte Kanäle und erweitert auch diese. Je reichlicher diese Ansammlung und je stärker die Aufquellung des Schleimes, desto grösser wird die Dilatation der Kanäle, desto mehr werden die einzelnen dilatirten Stellen der Kugelgestalt genähert. — Wir müssen daher die ovalen oder gar kugligen Höhlen als die ältesten Stätten des Prozesses ansehen. Da sie besonders im subserösen Gewebe liegen, so darf man schliessen, dass der Prozess zuerst hier localisirt worden und sich von da aus in die Serosa selbst verbreitete. — In den allerältesten Höhlen sehen wir oft wieder ein auskleidendes flaches Epithel. Auf den ersten Blick scheint es, als hätten wir es in solchen Fällen mit intact gebliebenen Abschnitten der Lymphstämme zu thun, wo das flache Epithel sich nicht differenzirt und die Veränderung sich blos auf eine Anfüllung des Kanals mit schleimiger Masse, welche denselben ausgedehnt, beschränkt hätte. Dennoch lehrt ein genaueres Studium, dass wir hier die bedeutendste Veränderung der Lymphgefäße durch den von uns untersuchten krebsigen Prozess vor uns haben. Die Höhlen hatten zuerst nach der Differenzirung wie die anderen Cylinderepithel, das bei der schleimigen Metamorphose immer kürzer wurde, so dass zuletzt nichts übrig geblieben ist, als die Zellkerne mit kleinen, daran hängenden Protoplasmaresten; letztere geben dann das Bild des ursprünglichen, flachen, auskleidenden Epithels, um so mehr als die Zellen so dicht neben einander liegen, dass ihre Grenzen schwer zu erkennen sind. Weiter degeneriren die Kerne selbst mit den anhängenden Protoplasmaresten und das führt zu ganz epithellosen Höhlen, welche nur mit schleimiger, gar keine Zellenreste enthaltender Masse ausgefüllt und nur durch das umliegende, scheinbar unveränderte Fasergewebe begrenzt sind. In dieser Masse sehen wir nur einige Körnchenkugeln, welche durch ihre besondere Lichtbrechung leicht erkennbar sind.

Aus Allem erhellt, dass die Schleimbildung später auftritt und zwar erst nach der vollständigen Differenzirung des flachen Epithels in cylindrisches.

Zahlreiche Präparate lehren, dass die erste Differenzirung des örtlichen Epithels zu cubischem und Cyliinderepithel in den grösseren Lymphstämmen, besonders in ihren flaschenförmigen Ausbuchtungen beginnt. Vielleicht hängt dieses davon ab, dass an solchen Stellen das flache Epithel mehr Platz hat für seine Differenzirung in cylindrisches, jedenfalls giebt diese Thatsache eine Erklärung dafür, warum wir nicht an den Lymphstämmen gleichmässige Dilatationen und ein continuirlich dilatirtes Kanalsystem, mit Krebsmaterial gefüllt, auffinden, sondern partielle Höhlenbildung, warum wir ferner in den verschiedenen Abschnitten der Lymphbahn verschiedene Stadien der Differenzirung des Epithels antreffen. Dadurch ist es auch verständlich, warum der Prozess, obwohl er sich von der Serosa des Diaphragmas aus entwickelt, doch in der Subserosa am weitesten vorgerückt ist, indem in letzterer die flaschenförmigen Ausbuchtungen der Lymphgefässe zahlreicher, letztere überhaupt weiter sind, als die der Serosa<sup>1)</sup>).

Man hat schon lange angenommen, dass die aus den Krebsknoten kommenden Zellen oder ihr Saft, wenn sie auf der Serosa sitzen bleiben, metastatische Krebsknoten verursachen. Für unsere Fälle können wir die genannte Theorie nur als zutreffend bezeichnen, um so mehr, als schon die Anfangs beschriebene typische Anordnung der Krebsknoten an der Bauchhöhlenfläche des Zwerchfells dafür spricht.

Auf welchem Wege die Zellen oder der Saft von den Leberknoten ausgetreten sind, kann man nicht bestimmt sagen, weil letztere von der Serosa bedeckt sind. Untersuchen wir die Serosa der Leber und des Diaphragmas im frischen Zustande, so finden wir an einigen Stellen Cyliinderepithel an der Stelle des flachen, und zwar am häufigsten an solchen, welche auf den Krebsknoten selbst oder in ihrer Nähe liegen. Es ist klar, dass inficirende Krebssubstanz durch die Leberserosa ohne Perforation derselben

<sup>1)</sup> Dass ungenügender Raum wirklich die Differenzirung des flachen Epithels in cylindrisches behindert, kann man aus dem Umstand schliessen, dass wir manchmal in stark gepressten Höhlen und anastomosirenden Kanälen cubisches Epithel mit allen Anzeichen der schleimigen Metamorphose sehen, während diese Metamorphose in den grösseren Höhlen mit weitem Lumen nie vor der vollständigen Differenzirung des flachen Epithels in cylindrisches statt findet.

durchgetreten ist und so Anlass gab zur Differenzirung des örtlichen Epithels; wir können wohl weiter annehmen, dass die Saftkanälchen der Leberserosa als Bahn für dieses Durchtreten des Infectionsstoffes dienen. Indem dieser unbekannte Stoff auf die freie Diaphragmaoberfläche gelangte und die Differenzirung seines Epithels in cubisches oder cylindrisches bewerkstelligte, traf er in die Stomata des Zwerchfells, drang durch dieselben in die Lymphbahnen des Diaphragmas ein und erzielte auch dort eine allgemeine Epitheldifferenzirung.

Wir sehen diese Differenzirung gleichmässig auf weite Strecken verbreitet und können deswegen vermuthen, dass die Wirkung des Infectionsstoffes sich verhältnissmässig rasch auf ein weites Gebiet ausdehnte. Schon dieser Umstand deutet darauf hin, dass der Infectionsstoff in einer Flüssigkeit ziemlich gleichmässig vertheilt sein musste, ob in derselben gelöst oder an Zellen gebunden, das lässt sich aus unseren Beobachtungen nicht bestimmen. Nur das lässt sich behaupten, dass die Zellen nicht directe Abkömmlinge der in der infectirenden Flüssigkeit suspendirten Zellen sein konnten. Für diesen Fall hätten wir erwarten dürfen, einzelne wuchernde Zellenhaufen innerhalb der Lymphbahnen neben dem Epithel derselben anzutreffen, ganz besonders an der Peripherie der Krebsknoten. Nichts dergleichen finden wir in unseren Fällen; wohl aber beobachten wir, dass die Entwicklung des Prozesses gleichmässig und zur selben Zeit in grösseren Lymphbahnstrecken vor sich geht, dass ferner im Beginn der Veränderung immer nur die Epithelzellen der Lymphgefässe selbst sich verändern und sonstige wuchernde Zellen fehlen.

Im umliegenden Bindegewebe ist keine deutliche Veränderung zu constatiren und nur sehr selten sehen wir eine mehr oder minder starke Infiltration, die dabei meistens sehr weit von den Krebsknoten abliegt, so dass man jedenfalls die Bildung der Krebsknoten nicht von einer Betheiligung von Wanderzellen abhängig machen kann. Die fixen Bindegewebszellen zeigen keine auffallende Veränderung, und bekommen wir wirklich bisweilen den Eindruck einer Zelltheilung, so ist diese doch zu unbedeutend, um auf ein Verhältniss zwischen ihr und dem krebsigen Prozess schliessen zu lassen.

## 2. Colloider Krebs.

In den Fällen von Colloidkrebs ist das Diaphragma auf grosse Strecken mit graulichen, etwas durchsichtigen, immer von der Serosa bekleideten Knoten bedeckt, deren Grösse von Hirsekorn- bis Erbsengrösse differirt. Eine typische Gruppierung ist nicht zu bemerken.

Macht man mikroskopische Schnitte von den afficirten Stellen, so erhält man Bilder, die mit den oben beschriebenen vom Cylinderkrebs gar keine Aehnlichkeit haben. Man sieht ein ganz verwirrtes Bild von meistens ovalen, in einander übergehenden Höhlen. Vom umliegenden Bindegewebe sind sie entweder scharf abgegrenzt, oder sie gehen allmählich in dasselbe über, wobei es wie zerschmolzen aussieht. Fliessen einige solcher Höhlen mit einander zusammen, so sieht man ihre frühere Grenze noch durch feine faserige Bündel angedeutet, welche vom umliegenden Bindegewebe in verhältnissmässig dicken Strängen ausgehen, mehr oder minder grosse Curven beschreiben, dabei nach beiden Seiten faserige Aestchen abgeben und sich dadurch immer mehr verzüngen bis zum vollständigen Verschwinden. Manchmal durchsetzen sie eine Höhle ganz und endigen auf der entgegengesetzten Seite im Fasergewebe. Die grossen Höhlen befinden sich fast sämmtlich im subserösen Gewebe der peritonealen Seite, nur wenige gehen bis zur Mittelschicht der Serosa; in der Serosa selbst sind kleine, mit einander verschmelzende Höhlen, deren Grenze auch durch feine, verästelte, faserige Bündel noch kenntlich ist. — In ihrer Gesamtheit geben jene Gruppen von kleinen Höhlen das Bild einer grossen Höhle, welche durch die genannten Faserzüge in einzelne Abtheilungen zerlegt wird.

Manchmal sind grosse Höhlen von den kleinen durch starke Bindegewebsschichten getrennt, manchmal aber verschmelzen sie mit einander, und geschieht letzteres besonders dann, wenn die grossen Höhlen sich bis in die mittlere Schicht der Serosa erstrecken. Die Systeme von kleinen Höhlen sind nie vom umliegenden Bindegewebe scharf abgegrenzt und fast immer sehen wir, dass die Bindegewebspartien, welche unmittelbar neben den Höhlen liegen, plötzlich aus einander fahren, und Fasern abgeben, welche das Bild jener oben erwähnten Trabekel liefern.

Der Inhalt aller dieser Höhlen ist durchsichtig, structurlos und

hat alle Eigenschaften einer schleimigen oder colloiden Substanz. In den grossen finden wir manchmal ausser dieser colloiden Substanz zellige Elemente, welche alle Eigenschaften von Epithelzellen haben. Sie bilden ovale oder kolbenförmige Gruppen, welche von den Wänden immer durch die colloide Substanz weggedrängt erscheinen. Ausserdem kann man nicht selten in den grossen ovalen Höhlen sehen, wie die colloide Substanz concentrisch geschichtet ist. An den Schnitten solcher Höhlen sieht man concentrische Ringe, deren Linien durch eine feinkörnige, fettig aussehende Substanz hergestellt scheinen. An einigen Stellen ihrer Bahn haben diese feinkörnigen Contouren spindelartige Anschwellungen.

Die Gruppen der in den Centren befindlichen zelligen Elemente bieten verschiedene Stadien der colloiden Metamorphose dar, und zwar ist letztere immer am stärksten in der Mitte einer Gruppe ausgeprägt und hier oft so weit gediehen, dass wir manchmal ein Bild bekommen, als läge in einer Höhle noch eine andere, die von der ersten durch zellige Elemente abgegrenzt sei. In allen kleinen Höhlen finden wir in der colloiden Substanz auch zellige Elemente, welche entweder kleine Gruppen bilden oder einzeln stehen. In letzterem Falle können wir gewöhnlich constatiren, dass diese Zellen, welche entweder im Centrum oder irgendwo an der Peripherie der kleinen Höhle gelegen sind, epithelialen Charakter haben. Man findet aber auch kleine Zellen, die gar keinen typischen Charakter haben<sup>1)</sup>.

Mich beschäftigt nun hauptsächlich die Frage, woher alle diese Höhlen mitsammt ihrem Inhalt sich entwickeln.

Macht man Präparate von Theilen, welche schon ziemlich weit von den Krebsknoten abliegen, so findet man in diesem anscheinend ganz normalen Fasergewebe bei der mikroskopischen Untersuchung zuerst zahlreiche, sehr kleine Höhlchen, und zwar sind diese am besten an carminisirten Präparaten zu sehen, weil sie hier ganz farblos erscheinen (Fig. 5). Sie sind entweder oval gestaltet, wobei der grösste Durchmesser dem Faserzug parallel liegt, oder sie sind mehr rundlich. Man sieht oft einige solcher Höhlchen, welche

<sup>1)</sup> Die ausführlichere Beschreibung der Alveolen von Colloidkrebs siehe in der Arbeit von F. E. Schultze „Zur Kenntniss der alveolaren Gallertgeschwulst“ (Max Schultze's Archiv Bd. I. S. 337) und bei Köster „Die Entwicklung der Carcinome“ etc.

zwischen denselben Faserbündeln liegen, in Verbindung mit einander durch ihre schmalen Enden. Dadurch bekommt man mehr oder minder lange Kanäle, welche nie gradlinig, sondern durch Curven begrenzt sind (Fig. 5c.), die der Ausdruck der Verschmelzung mehrerer Höhlen sind. Neben ihnen laufen auch manchmal breitere Kanäle, die eine längere Strecke des Gewebes durchsetzen.

Machen wir an solchen Stellen einen Querschnitt durch die Faserbündel, so finden wir anstatt ovaler Höhlen Netze von Kanälchen, die in den Knotenpunkten unregelmässige Erweiterungen haben. Einige Aestchen derselben endigen in verhältnissmässig grossen quergeschnittenen Kanälen (Fig. 6). — Ein solches Bild überzeugt uns, dass wir es in beiden Schnitten mit erweiterten Saftkanälchen zu thun haben, wobei die breiteren und längeren Kanäle nichts anderes sind als Lymphcapillaren (Fig. 5 u. 6a.), in welche Saftkanälchen einmünden.

Die beschriebenen kleinen Höhlchen oder erweiterten Saftkanälchen und Lymphcapillaren sind von verschiedengeformten zelligen Elementen erfüllt. Die in den dilatirten Lymphcapillaren liegenden Zellen sind ziemlich gross, protoplasmareich, liegen immer dicht bei einander und bieten verschiedene Stadien der colloiden Metamorphose dar, welche letztere stets von den centralen Protoplasmatheilen der Zelle aus beginnt, so dass an den carminisirten Präparaten viele Zellen im Innern einen ganz farblosen, colloiden Ring um den Kern herum zeigen (Fig. 5d). Dieser Ring rückt der Peripherie der Zellen allmählich näher, und endlich haben wir statt der Zelle eine colloide Kugel, in deren Centrum der sich noch färbende Kern befindlich ist. Zwischen solchen Zellen kann man oft sehr zusammengedrückte Elemente sehen, die eine Aehnlichkeit mit den flachen, die Lymphcapillaren bekleidenden Zellen haben.

In den kleineren Kanälen treffen wir auch kuglige Zellen, welche einzeln oder in kleinen Gruppen liegen, bedeutend kleiner als die oben beschriebenen sind und sich auch in verschiedenen Stadien der colloiden Metamorphose befinden. In den ovalen kleinsten Höhlchen sehen wir fast immer fixe Bindegewebszellen und einzelnliegende kleine Körperchen, die Wanderzellen ähneln. Die fixen Bindegewebszellen zeigen verschiedene Veränderungen in Form und Grösse. Kehren sie uns ihr Profil zu, so sehen wir wie gewöhnlich ihre spindelförmige Gestalt, wobei das vergrösserte Zell-

protoplasma entweder die Höhle ganz ausfüllt oder nur an einer Seite anliegt. Von der Fläche gesehen, stellen sie sich oft als eckige Figuren dar, deren Ausläufer immer kürzer werden, indem das Zellprotoplasma bis zur kugligen Form anschwillt, was dann die vollständige Ausbildung der colloiden Metamorphose bezeichnet.

Endlich finden wir viele Höhlen, in denen keine zelligen Elemente zu sehen sind; ist ja ein Inhalt vorhanden, so hat er alle Eigenschaften colloider Substanz.

An solchen Präparaten, welche uns das erste Stadium des colloiden Krebses zeigen, können wir auch die weiteren Stadien der Krebsentwicklung studiren. Die oben beschriebenen kleinen Höhlen werden nehmlich immer grösser, indem die darin befindlichen zelligen Elemente sich vergrössern und dann colloid entarten; durch diese Ausdehnung nähern sie sich einander und sind endlich nur noch durch sehr feine Faserbündel getrennt.

Im umliegenden Bindegewebe beginnt auch eine regressive Metamorphose, in Folge deren die Faserbündel immer dünner werden. So sehen wir jetzt schon verhältnissmässig grosse Höhlen mit mehr oder weniger Zellenresten (Fig. 7).

Der ganze Gang des Prozesses ist aus Obigem unschwer zu verstehen. Der Infectionsstoff geht von den völlig entwickelten Krebsknoten in die benachbarten Lymphbahnen und verursacht dort eine Reaction im flachen Epithel, die sich durch eine starke Anschwellung der Zellen und Abtrennung vom typischen Boden auszeichnet. Die aufquellenden Zellen üben einen starken Druck gegen einander aus und erfüllen dann nicht nur das ganze Lumen der Lymphgefässe, sondern dehnen sie auch stark aus. Selbstverständlich ist, dass bei der Enge des Raumes nicht alle Zellen sich gleichmässig ausdehnen konnten, sondern einige zusammengepresst erscheinen, wie wir oben berührt haben.

Durch die Verstopfung der Lumina der Lymphbahnen war der Abfluss der Flüssigkeiten aus den Saftkanälchen verhindert, woraus natürlich auch eine Erweiterung der letzteren resultirte bei dem fort dauernden Zufluss aus den hier ziemlich reichlich vorhandenen Blutcapillaren. So bildeten sich die oben erwähnten weiten Höhlen und Kanäle.

Das stark gewucherte Epithel der Lymphcapillaren wurde dann colloid. Da diese Masse nicht genug Platz hatte, musste sie in die

benachbarten erweiterten Saftkanälchen eindringen, so weit es eben der in den Saftkanälchen vorhandene Gegendruck zuliess. Kam so der Infectionsstoff in die Saftkanälchen, so übte er seinen zersetzenden Einfluss auf die Bindegewebskörperchen aus, und es fand dann dieselbe Metamorphose an ihnen statt, wie wir sie von dem Epithel der Lymphcapillaren geschildert haben. Auf diesem Wege entstehen namentlich die im Anfang unserer Arbeit beschriebenen in der Serosa befindlichen kleinen Höhlchen. — Aber auch das umliegende fibrilläre Bindegewebe setzt dieser Entwicklung keinen dauernden Widerstand entgegen und entartet ebenfalls colloid.

Diese colloide Metamorphose der Grundsubstanz des Bindegewebes geht in der Weise vor sich, dass die Faserbündel allmählich zerschmelzen. Ist die Faserung verschwunden, so können wir jetzt die Saftkanälchen noch deutlicher sehen, indem sie in eine hyaline Masse eingegraben erscheinen. Bei diesem Vorgang lässt sich noch constatiren, dass die die Höhlen unmittelbar begrenzenden Schichten der Fasersubstanz zuerst entarten, und hierin noch ein weiteres Moment für die Vergrösserung der Höhlen gelegen ist.

Während dieser Prozess im Bindegewebe anscheinend langsam, auf sehr geringe Geltung beschränkt, vor sich geht, treffen wir andere Stellen, wo das Fasergewebe auf verhältnissmässig grosse Strecken umgewandelt erscheint: hier ist die Fasersubstanz in eine körnige Masse transformirt, in welcher nur spärliche, in verschiedenen Richtungen ziehende Faserbündel und elastische Fasern noch zu zählen sind. — Was die Natur und Ursache dieser Metamorphosirung des Fasergewebes sei, konnte ich nicht bestimmen.

Kehren wir nun zu den Präparaten von ausgebildeten Krebsknoten zurück, so ist uns jetzt das Bild jener verwirrten, kleine Systeme bildenden Höhlen verständlich geworden. Ueberblicken wir hier jetzt die Verhältnisse, so können wir feststellen, dass sich die kleinen Höhlen aus Saftkanälchen und die grossen aus Lymphcapillaren und Lymphgefässen entwickelt haben, dass der erstere Modus hauptsächlich in der Serosa, der letztere in der mittleren Schicht des Zwerchfells gegeben ist. — In diesen Präparaten von eigentlichen Krebsknoten treffen wir manchmal auf Lymphgefässe, in welchen das auskleidende Epithel noch wenig Veränderungen zeigt und auf seinem Boden sitzt, daneben aber auf Lymphstämme,



deren Epithel cubisch aussieht, von der Wandung abgehoben ist, und wie ein dickwandiger Ring im Lumen des quergeschnittenen Gefässes liegt. Zwischen diesem Epithelring und der faserigen Wandung liegt eine Schicht colloider Masse, die ebenso in dem vom Ring umschlossenen Raume sich vorfindet. Es wirft sich daher die Frage auf, wie die colloide Substanz zwischen den Epithelring und die Gefässwandung gekommen ist.

Köster hat die Ansicht ausgesprochen, dass die colloide Masse von den entarteten Epithelien der Lymphgefässe zuerst nach innen secernirt wurde, dann aber zwischen den Epithelzellen eindrang, während diese noch auf ihrem typischen Boden lagen, sich alsbald zwischen sie und die Wandung einschob und sie durch Aufquellen allmählich von derselben abdrängte. Man sollte hiernach erwarten, dass die den Ring bildenden Zellen Zeichen von Compression darbieten müssten, was nicht der Fall ist. Meine Präparate lehren vielmehr, dass die ausserhalb des Epithelringes gelegene colloide Masse durch Metamorphose des anstossenden Bindegewebes zu Stande gekommen ist. Diese Entartung constatiren wir ja auch in den ganz entwickelten Krebshöhlen, wo die colloide Masse so gross geworden, dass man unmöglich lediglich und allein dem Epithel ihren Ursprung zuschreiben kann.

Das Wesen dieser colloidien Krebse und namentlich die Differenz gegenüber dem Cylinderkrebs liegt darin, dass bei jenem keine nennenswerthe Vermehrung der Epithelzellen zu Stande kam, die vergrösserten Zellen keine typische Form erlangten, sondern rasch die schleimige Metamorphose eingingen. Alles vielleicht deswegen, weil frühzeitig der Boden, auf dem sie ruhten, mit theiligt und dadurch die Ernährung der Zellen selbst beeinträchtigt war.

Fassen wir die Resultate der ganzen Untersuchung zusammen, so sehen wir, dass bei der secundären Entwicklung der beiden beschriebenen Krebsarten im Diaphragma die Lymphgefässe und Saftkanälchen stets eine wichtige Rolle spielen. Der Prozess ist gekennzeichnet durch eine Differenzirung des Lymphgefässesepithels und die daraus resultirenden Veränderungen der Bahnen selbst. Im Cylinderkrebs zeigt das Fasergewebe keine besonderen Veränderungen ausser einfacher Atrophie, die durch

den Druck der erweiterten Lymphbahnen bewirkt wurde, während beim colloidnen Krebs der Prozess rasch auf das umliegende Gewebe übergreift und bald die letzten Grenzen zwischen den aus den Lymphgefässen entstandenen Höhlen und dem Gewebe zerstört. Geht beim Cylinderkrebs mit der Differenzirung der Zellen eine starke Vermehrung Hand in Hand, so ist beim colloidnen Krebs von einer Vermehrung nichts zu sehen.

Als wir uns überzeugt hatten, dass der krebsige Prozess im Diaphragma ausschliesslich sich durch Lymphgefässe und Saftkanälchen verbreite und entwickle, untersuchten wir auch in derselben Richtung den einfachen Hautkrebs. Diese Untersuchung ergab nur noch, dass in der Peripherie des Tumors sogar weit ab von den makroskopischen Grenzen der Knoten das umliegende Bindegewebe auf bedeutende Strecken hin von epithelialen Elementen verschiedenen Alters durchzogen ist. Gut ausgesprochene Zellenzüge verschiedener Grösse sind parallel der Faserrichtung sichtbar. Wo die Bündel quergeschnitten, kann man feststellen, dass auch die Saftkanälchennetze, die mit quergeschnittenen Lymphcapillaren in Verbindung stehen, von jungen Epithelzellen erfüllt sind, grade wie beim Cylinderkrebs im Diaphragma. Findet sich in einem solchen Präparate ein grosses Gefäss, so nimmt man wahr, dass die Saftkanälchen der Adventitia von jungen Epithelzellen strotzen.

Herrn Prof. v. Recklinghausen erstatte ich hiermit den innigsten Dank für die mir von seiner Seite bei meiner Arbeit gewordene Unterstützung.

## Erklärung der Abbildungen.

### Tafel X.

- Fig. 1. Verticalsechnitt durch ein cylinderkrebsig afficirtes Diaphragma. Theil eines Netzes von anastomosirenden Höhlen und Kanälen. a Ein Kanal, der frei auf der Diaphragmaoberfläche mündet. b Zellige Züge.
- Fig. 2. Quergeschnittene Lymphgefässe aus dem subserösen Gewebe. Das flache Epithel ist verschiedentlich differenzirt.
- Fig. 3. Ebensolcher Schnitt eines Lymphgefässes, auf dessen einer Seite das Epithel noch wenig verändert ist, während auf der gegenüberliegenden der

allmähliche Uebergang in cubisches zu bemerken ist. a Noch nicht vollständig vom Boden abgetrennte Epithelzellen.

- Fig. 4. Querschnitt einiger Sehnenbündel vom Centr. tendineum; bei a sind zwei quergeschnittene Lymphgefäße zu sehen, zwischen welchen ein Netz von Saftkanälchen sich befindet, die mit einem Lymphcapillar (b) in Verbindung treten.
- Fig. 5. Längsschnitt durch weit von colloiden Krebsknoten abliegendes Fasergewebe. Anfang der colloiden Krebsentwicklung. a Zellige Gruppe in Lymphcapillaren. b Ausgedehnte Saftkanälchen. c Kleine Kanäle, die durch Verbindung zweier oder mehrerer benachbarter dilatirter Saftkanälchen zu Stande gekommen sind. d Colloid entartete, fixe Bindegewebszellen.
- Fig. 6. Desgleichen ein Querschnitt. a Quergeschnittene Lymphcapillare mit entartetem Epithel. b Netze von Saftkanälchen.
- Fig. 7. Längsschnitt vom Fasergewebe, worin der colloide Krebs weiter entwickelt ist.

## XIV.

### Zur Pathologie des acuten Milztumors.

Von Dr. N. Socoloff aus St. Petersburg.

(Aus dem path.-anat. Institute von Prof. v. Recklinghausen in Strassburg i. E.)

Die acute Schwellung der Milz ist eines der pathognomischen Symptome sehr vieler Infectionskrankheiten. „Die Milz, sagt Virchow, ist ein ausserordentlich empfindliches Organ, das nicht nur beim Wechselfieber und Typhus, sondern auch (mit Ausnahme der eigentlichen Vergiftungen) bei den meisten anderen Prozessen schwillt, in denen eine reichliche Aufnahme von schädlichen infiltrirenden Stoffen in das Blut erfolgte<sup>1)</sup>.“ Warum sie aber so rasch auf jede allgemeine Infection reagirt und wo die ursprünglichen Bedingungen für die Erkrankung dieses Organs liegen, das ist eine von der Wissenschaft bis jetzt ungelöste Frage.

Da bei gewissen Infectionen eine ähnliche Veränderung an den lymphatischen Drüsen beobachtet wird, wobei die dem primitiven Infectionsheerde benachbarten zuerst schwellen, wie dies bei Syphilis, Leicheninfection, Halsdiphtheritis geschieht, so kann man auch für den acuten Tumor der Milz bei allgemeiner Infection dieselbe Er-

<sup>1)</sup> Die Cellularpathologie. 4. Aufl. S. 249,