

V.

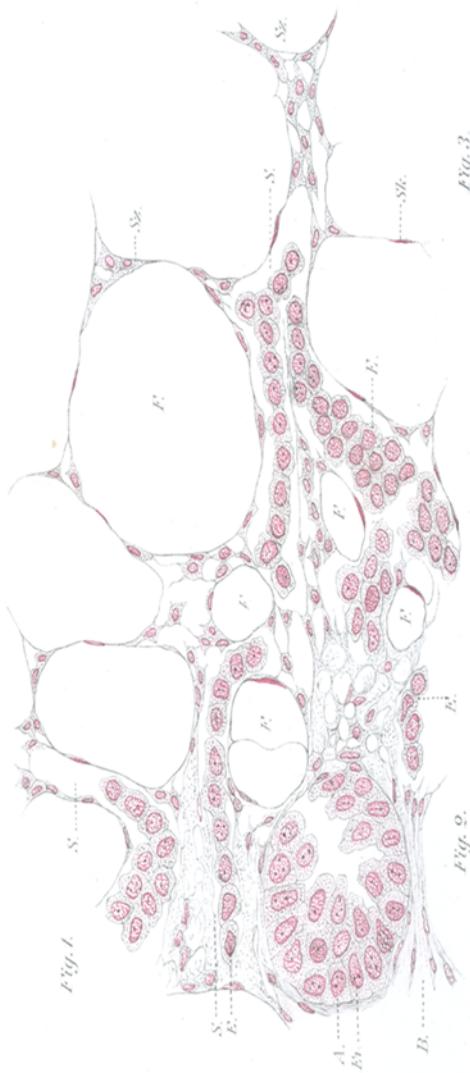
Ueber Entstehung und Bedeutung der kleinzelligen Infiltration bei Carcinomen.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Greifswald.)

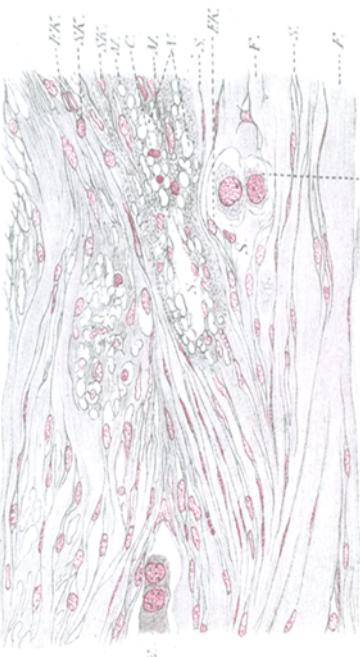
Von Dr. Wilh. Heidemann, Arzt.

(Hierzu Taf. II.)

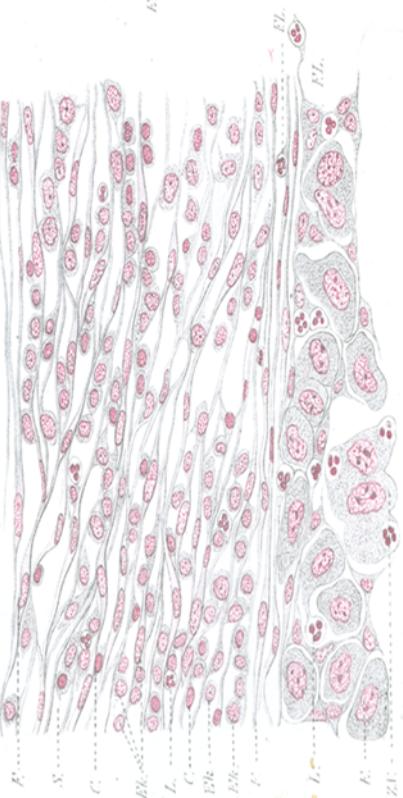
Aus dem grossen Kapitel der bösartigen Geschwülste, welche man noch im Anfange dieses Jahrhunderts als Krebse bezeichnete, ohne dabei an irgend welche Unterscheidung im feineren Bau zu denken, hat bekanntlich Virchow dasjenige Gebiet, welches heute noch allein mit dem Namen Carcinom bezeichnet wird, ausgeschieden, und als eine Geschwulstart definiert, welche aus einem bindegewebigen gefäßführenden Anteil, dem Stroma, und einem epithelialen Anteil, den polymorphen Krebszellen zusammengesetzt ist. Virchow stellte diese Geschwulstgruppe zu den organähnlichen Gewächsen, bei welchen der Typus der Drüse, wenn auch in sehr abweichender Gestaltung, nachgebildet wird. Die Histogenese dieser Geschwülste wurde von Virchow bekanntlich dahin gegeben, dass beide Bestandtheile, das Bindegewebe sowie die Krebszellen, aus einer kleinzelligen Wucherung der Bindegewebelemente hervorgehen sollten, wobei erst nachträglich eine Differenzirung eines Theiles dieser jungen Bindegewebsszellen zu Krebszellen eintreten sollte, während der andere Theil in gewöhnlicher Weise zu fibrillärem Bindegewebe umgebildet würde. Hiermit wurde dem Bindegewebe die Fähigkeit zu einer Metaplasie eingeräumt, welche selbst diejenige Grenze überschreitet, welche in der allerfrühesten Embryonalperiode den Geweben der verschiedenen Keimblätter nach ihrer Differenzierung gesteckt ist. Beweise für eine solche Möglichkeit sind weder im weiteren Fortschritt der Entwicklungsgeschichte noch derjenigen der Pathologie erbracht worden; es haben im Gegenteil speziell für die Krebsfrage die Forschungen von Thiersch



23.



Page 2



222 *Journal*

und Waldeyer so bestimmte Beweise gegen diese Möglichkeit ergeben, dass zur Zeit der Satz „jede Krebszelle stammt von einer Epithelzelle ab“ als vollkommen sicher gestellt betrachtet werden muss.

Allerdings sind die verschiedenen Epithelformen nicht so beständig, dass sie nicht in seltenen Fällen einmal in einander übergehen können. So sieht man gelegentlich wohl die Form der Cylinderepithelien in die der cubischen oder Plattenzellen übergehen; so beschrieb Ohloff (Dissert. aus dem pathol. Institut zu Greifswald 1891) Gallenblasencarcinome, bei denen verhornte Plattenepithelien neben Cylinderepithelien vorgefunden wurden, und W. Weber hat neuerdings (Dissertation Würzburg 1891) einen ähnlichen Fall von Epithelmetaplasie veröffentlicht. Aber es handelt sich hier doch nur um die Ausnahme, so dass wir in der Regel beim Krebs der Gallenblase oder des Rectums Cylinderzellen, beim Krebs der Haut oder des Oesophagus verhorrende Plattenepithelien, bei der Mamma keine dieser beiden Formen, sondern cubische oder rundliche Drüsenzellen vorfinden, und deshalb berechtigt sind, aus dem Aussehen der Epithelien Schlüsse auf den Primärsitz des Tumors zu machen.

Was wir bisher an Vorgängen der Metaplasie kennen, das hält sich streng innerhalb der Epithelformationen und keine einzige zuverlässige Beobachtung liegt vor, nach welcher sich auch Bindegewebszellen in Epithelzellen umwandeln können. Zwar hat Gussenbauer geglaubt diese Beobachtung gemacht zu haben (Prager Zeitschrift f. Heilk. II. S. 17 1881). Indem er nehmlich zahlreiche Fälle von Krebsmetastasen in den Lymphdrüsen untersuchte, gelangte er dabei zu der Deutung, dass die Endothelien der Lymphwege selbst allmählich zu ächten Krebszellen umgebildet würden. Thatsache ist ja, dass beim Hineinwuchern von Krebszapfen in das Bindegewebe vielfach eine Vergrösserung der Bindegewebszellen beobachtet wird; Thatsache ist auch, dass diese in Lymphspalten liegenden Zellen Pigment und andere Fremdkörper aufnehmen können; aber diese Beobachtungen, welche Gussenbauer an melanotischen Krebsen gemacht hat, beweisen noch nicht, dass die im Lumen der Lymphwege gelegenen polymorphen platten Zellen wirklich aus den veränderten Bindegewebszellen der Wand hervorgegangen sind,

denn selbst die grössten Bindegewebszellen sind doch immer noch von Epithelzellen merklich verschieden. Es scheint daran nicht zutreffend, dass die kleinen Pigmentkörnchen gewissermaassen als Seminia zu deuten sind, sondern dass das Seminum in den Krebszellen selbst zu suchen ist, wie das L. Heidenhain für den Brustkrebs und seine Metastasen in einer Reihe von Fällen klar bewiesen hat.

Auf diesem Standpunkt, dass beim Carcinom zwei genetisch verschiedene Gewebsarten betheiligt sind, welche gewissermaassen gegen einander wachsen, steht auch die Abhandlung von Franz Boll „Das Prinzip des Wachstums“, in welcher derselbe ausführt, dass, wenn jedes Oberflächenorgan als das Resultat eines Kampfes zwischen Bindegewebe und Epithel zu betrachten ist, beim Bindegewebe des Carcinoms alsdann, als dem unterlegenen Theil, eine mangelhafte Widerstandsfähigkeit, eine gewisse Schwäche angenommen werden muss.

In dieser wie in allen späteren Arbeiten sind die Ansichten der Autoren über die Vorgänge im Bindegewebe, welche zur kleinzelligen Infiltration führen, äusserst verschiedene und unklare. Man hat wohl die Beobachtung gemacht, dass im Bindegewebe in der nächsten Umgebung des Carcinoms stets reichlich Zellen und Kerne auftreten, sich jedoch nie hinreichend Rechenschaft über die Herkunft dieser Zellen geben können. Deshalb ist diese Beobachtung kurzweg als das Resultat eines Wucherungsvorganges im Bindegewebe bezeichnet worden, dem man bei der Entstehung des Carcinoms entweder eine secundäre oder eine primäre Rolle zutheilte, und es ist stillschweigend angenommen worden, dass das Auftreten der zahlreichen Zellen durch eine Vermehrung der fixen Bindegewebskörper oder Einwanderung von Zellen aus dem Lymphstrom erfolge, ohne dass für die eine oder die andere Anschabung bisher ein genügender Beweis beigebracht worden ist. Man erblickte somit beim Krebs bisher in den Veränderungen des Bindegewebes wie des epithelialen Gewebes ihrem Wesen nach gleichartige Vorgänge von proliferativem Charakter.

An dieser Auffassung, die bisher als die einzige mögliche galt, sind Zweifel entstanden, seitdem P. Grawitz in seiner Abhandlung über die schlummernden Zellen des Bindegewebes

den Nachweis geführt hat, dass es sich bei Entzündungs- und Wucherungsvorgängen im Bindegewebe der Hauptsache nach zunächst um ein Auftreten von Zellen handelt, die sich an Ort und Stelle aus der anscheinend zellenfreien Grundsubstanz der Gewebe herausbilden¹⁾.

Während P. Grawitz a. a. O. das Erwachen zelliger Elemente aus der Grundsubstanz bei entzündlichen Prozessen beschrieben hat, bei welchen durch Ödem und Bakterienwirkung mancherlei Störungen bei der Umwandlung der Fasern eintreten, so habe ich die Aufgabe übernommen, hier über die „kleinzellige Infiltration“ der Krebse Mittheilung zu machen. Es wird sich dabei zeigen, dass man die genannten Vorgänge in noch reinerer und deutlicherer Form in dem der Carcinomwucherung zunächst liegenden Bindegewebe verfolgen kann, und dass wir nunmehr auch beurtheilen können, ob das Bindegewebe nur diese Umbildung seiner Grundsubstanz zu Zellen durchmacht, ein Vorgang, welcher unter Umständen direct zum Schwunde des Gewebes führen kann²⁾, oder ob das erwachte Ge- webe in wirkliche Proliferation übergeht, und mitotische Kerntheilungen aufweist, wie sie so zahlreich in dem epithelialen Antheil der Krebse zur Beobachtung kommen.

Ich lasse nun eine Beschreibung einiger der von mir untersuchten Carcinomfälle folgen, denen ich nachher meine Schlussfolgerungen anschliessen werde. Sämmtliche Präparate stammen aus der chirurgischen Klinik, und sind von Herrn Prof. Helferich stets unmittelbar nach der Exstirpation zur Fixirung an das pathologische Institut übersandt worden. Für diese gütige Unterstützung sage ich Herrn Prof. Helferich meinen ergebensten Dank.

Ulcerirtes Carcinom der Nasenhaut (vergl. Fig. 2); 24 Stunden in Flemming'sche Lösung gebracht, ausgewässert und in Alkohol gehärtet. An den in Saffranin gefärbten Schnitten unterscheiden wir 2 ziemlich scharf getrennte Partien, den oberen vom Epithel durchwucherten und den unteren von Epithelzellen freien bindegewebigen Theil.

Sehen wir uns den ersten bei schwacher Vergrösserung an, so finden wir, dass in den äusseren Partien eine deutliche alveolare Anordnung nicht

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 127. Hft. 1. Berliner klin. Wochenschr. 1892. No. 6.

²⁾ S. den Artikel „Ueber Lungenemphysem“ P. Grawitz, Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 9.

vorhanden ist. Die Epithelzellen (Fig. 2 E) sind ungewöhnlich gross und vielgestaltig, haben vielfach eine ganze Anzahl von Kernen und einen glasig grau dunklen fein granulirten Zellleib und weisen eine grosse Anzahl von Kerntheilungsfiguren auf. Bei einzelnen ist der Zellleib auch von homogener heller Beschaffenheit, bei anderen finden wir wiederum in dem grau-glasigen Zellleib rundliche helle Partien, die sogenannten Vacuolen. Wir sehen auch eine Anzahl von Riesenzellen (Fig. 2 Z V) theils mit mehreren, theils ohne Kerne, die uns als grosse Protoplasmaklumpen imponiren. Es soll später hiervon noch die Rede sein.

In den tiefsten Stellen des Carcinoms sehen wir die Epithelien vielfach reihenförmig angeordnet, wonach wir schon bei der Betrachtung mit schwächer Vergrösserung schliessen, dass sie im Inneren von Saftkanälchen liegen. Die Untersuchung mit starker Vergrösserung bestätigt dies, indem wir zwischen den Reihen der Krebszellen sehr deutlich die kernhaltigen Fasern der Saftspalten erkennen, während in dem als markig beschriebenen Abschnitte zwischen den Reihen der Epithelien nichts von Bindegewebsstruktur mehr vorhanden ist. Da trotzdem die Zellen hier in regelmässigen Abständen liegen, so darf man wohl schliessen, dass die Fasern hier eine vollkommene Schmelzung erfahren haben. Das Bindegewebe des Carcinoms weist neben dieser durch nur ganz vereinzelte Fasern vertretenen Intercellularsubstanz und den zwischen diesen befindlichen relativ wenigen Kernen vom Typus c und E K in reichlicherer Menge eine eigenartige Kernform mit hellem Zellleib auf, die eine grosse Aehnlichkeit mit Leukocyten (Fig. 2 L) hat und auch in dem der Epithelwucherung angrenzenden Bindegewebe reichlich vertreten ist. Da die dortigen Verhältnisse uns eine Erklärung dieser eigenthümlichen Zellform ermöglichen, so wollen wir hernach darauf zurückkommen.

Das der Carcinomgrenze anstossende Bindegewebe findet sich in einem Zustande, wie wir ihn bei lebhaften Entzündungen zu sehen gewohnt sind. Zwar sehen wir im Gegensatz zu den reichlichen Kerntheilungsfiguren der Epithelien keinerlei Mitosen von Bindegewebsszellen, aber man erblickt dort mit der schwachen Vergrösserung eine sehr reichliche Menge von Kernen, die mit der Entfernung von der Carcinomgrenze abnimmt. In der nächsten Nähe derselben finden sich neben dünnen Bindegewebsfasern eine ganze Anzahl deutlicher Saftkanälchen (Fig. 2 S), in denen wir mehrfach reihenförmig angeordnete ovale Kerne mit einem hellen Zellleib erblicken. Der kleinere Theil der Bindegewebsskerne in der Nähe des Carcinoms vertritt den Typus c wie den Typus E K in der gleichen Weise (Fig. 2); die ersten sind selten, die letzteren meistens in den Verlauf von Bindegewebsfasern (Fig. 2 F) eingelagert, doch ist bei beiden eine gewisse reihenförmige Anordnung vorherrschend, was auch einen Zusammenhang mit Bindegewebsfasern oder Wandungen von Saftkanälen in irgend einer Form vermuthen lässt. Die übrigen Bindegewebsskerne dieser Gegend besitzen dieselbe Leukocyten ähnliche Form, die wir im Bindegewebe des Carcinoms voraufanden, die Verhältnisse erlauben uns hier jedoch mit Sicherheit zu schliessen, dass sie

an Ort und Stelle entstanden sind. Während nehmlich an Stellen der lebhaften Epithelwucherung die Bindegewebsfasern sich derart verschmälern, dass bei vielen von ihnen eine Umwandlung zu Zellen nicht beobachtet wird, da die Krebszellen die Fasern eben vollkommen aufzehren, erfahren an anderen Stellen die Fasern zwar eine Umbildung zu Zellen, aber diese letzteren enthalten nur zum Theil wirkliche Kerne von Typus E K mit einem spindeligen oder ovalen Zellleib; die Mehrzahl derselben geht vielmehr so gleich in einen Chromatinzerfall über, das Protoplasma wird hell und die Gestalt der Zellen gewinnt eine solche Aehnlichkeit mit mehrkernigen Leukocyten (Fig. 2 L), dass nur der sorgfältigste Vergleich mit den normal erwachten Zellen, sowie die Lage der Kerne innerhalb von Bindegewebssäulen (Fig. 2 F L) erkennen lässt, dass die Elemente an Ort und Stelle aus der Zwischensubstanz hervorgegangen sind. Solche rudimentären leukocytenartigen Zellen findet man gelegentlich mitten in das körnige Protoplasma grosser Krebszellen eingeschlossen (Fig. 2 Z V). Ungleich häufiger als diese Aufnahme von ganzen Bindegewebszellen in die Krebselemente sind grosse Protoplasmaklumpen, welche durch das Zusammenfliessen mehrerer Krebszellen zu einer grossen sogenannten Riesenzelle entstehen. Hierin bleiben häufiger die Kerne erhalten, an anderen Stellen lösen sie sich in den Riesenzellen auf, ähnlich wie man es bei der Riesenzelle der Tuberkeln und Sarcome beobachtet. Solche Krebszellen, welche zum Theil erhaltene, zum Theil in Auflösung begriffene Kerne oder Kernkörperchen enthalten, gewinnen an gefärbten Präparaten ein recht auffallendes Aussehen; da seit etwa Jahresfrist von Malassez u. A. solche Einschlüsse als Parasiten irgend welcher Art gedeutet worden sind, so möchte ich die Möglichkeit dieser Kernumbildungen innerhalb der Krebszellen hier besonders hervorgehoben haben. Optisch gleichen diese Bilder der Bildung der Intercellularsubstanz des Schleimgewebes; ob auch chemisch beim Zusammenfliessen mehrerer Krebszellen zu einer Riesenzelle Mucin gebildet wird, das lasse ich einstweilen dahingestellt. Die Anfänge dieser Veränderungen der Carcinomzellen glaube ich dort zu erkennen, wo ich sehe, wie ihr Protoplasma sich an der Carcinomgrenze häufig in langgestreckter oder spindelig zulaufender Form in einen Saftkanal fortsetzt.

Wir müssen annehmen, dass bei diesen Veränderungen der Krebszelle das Protoplasma des Zellleibes nicht in einem sehr festen Zusammenhang steht und nicht ein so fest abgeschlossenes Ganzes bildet, wie es die normale Epithelzelle thut, da wir ja sehen, dass die einzelne Krebszelle sowohl mit Zellen ihres Gleichen zu einem einzigen Gebilde verschmilzt, als auch mit Bindegewebelementen in einen sehr engen Zusammenhang tritt, wobei sie dieselben entweder ganz in sich aufnimmt (Fig. 2 Z V) oder gewissermaassen aussaugt und verkümmert zurücklässt (Fig. 2 L). Da die Aufnahme von fremden Partikeln sonst nur bei amöboiden Wanderzellen beobachtet wird, so darf man wohl schliessen, dass auch bei der Ausbreitung der Krebszellen die jüngsten Elemente einer Fortbewegung fähig sind, wenngleich directe Beobachtungen über die Contractilität von Geschwulstzellen,

welche P. Grawitz (Dissert. 1873) mitgetheilt hat, nur an den isolirten Zellen von Lymphosarcomen diese Contractionsfähigkeit erwiesen haben.

Das Verhalten des Bindegewebes ist in dieser Weise sehr schwer zu beurtheilen an den Stellen der lebhaften Epithelwucherung, da hier die Umbildung der Fasern zum Theil ausbleibt oder Elemente liefern, welche mit mehrkernigen Leukocyten verwechselt werden können. Ausserordentlich deutlich dagegen lassen sich sämmtliche Stadien der zelligen Umbildung aus Saftkanälchen, Bindegewebsfasern und elastischen Fasern in der Umgebung der eigentlichen Geschwulstzone verfolgen. — Wenn es darauf ankäme, alle hierbei überhaupt möglichen Zellformationen, das Auftreten von Wanderzellen verschiedener Art in den Kanälen, an den Fasern, innerhalb der Fasern an einem einzigen Präparat zu demonstrieren, so würden diese Schnitte dazu vollkommen ausreichend sein.

Zum Schluss sei noch das Verhalten eines in dem dem Carcinom zunächst benachbarten Bindegewebe gelegenen Fettläppchens erwähnt, das sich in eigenartiger Weise an der Gewebsumbildung betheiligt. Man sieht schon bei schwacher Vergrösserung, wie an mehreren Stellen von dem zellreichen umgebenden Bindegewebe sich zum Theil breite, zum Theil einfache Zellzüge in die Interstitien der Fettkugeln hinein fortsetzen.

Die starke Vergrösserung belehrt uns bald, dass hier ebenso wie im Bindegewebe ein Erwachen von schlummernden Bindegewebelementen erfolgt ist. Es handelt sich auch hier um Kerne vom Typus E K, die sich im Zusammenhang mit dünnen Fasern befinden, sowie um solche vom Typus c; es finden sich ferner gleichfalls die oben beschriebenen leukocytenähnlichen Zellgebilde; man beobachtet sogar, wie innerhalb eines breiten Zellzuges ein ganzer Saftkanal zwischen Fettzellen aufgetaucht ist. Es findet sich also nunmehr zwischen den einzelnen Fettkugeln zelliges Zwischen-gewebe derselben Struktur, wie in der Umgebung derselben. Zudem sind auch in den Membranen der Fettkugeln selbst eine Anzahl von schmalen Kernen des Typus E k aufgetaucht, deren einzelne sogar einen Zellleib innerhalb der Membran erkennen lassen. Auffallend ist hierbei, dass die Fettkugeln bei der zelligen Umwandlung ihrer Membranen mehr und mehr verkleinert erscheinen. Wir schliessen also, dass hier aus den Membranen der Fettkugeln im normalen Zustande nicht sichtbare zellige Elemente hervorgehen, die nun durch Aufnahme des Fettes zuerst chromatinhaltige Kerne, dann wirkliches körniges Zellenprotoplasma bilden.

Epikrise. Bei der Entstehung dieses Carcinoms ist die Epithelwucherung die eigentliche Hauptsache, die sich in die Bindegewebsmaschen vordrägt; auf diese folgt als Reaction von Seiten des Bindegewebes das Erwachen zahlreicher schlummernder Zellelemente; zu einer eigentlichen reaktiven Entzündung mit Bildung von Bindegewebesmitosen rafft es sich jedoch nicht auf.

Das Bindegewebe wird an manchen Stellen von dem Vor- dringen der Epithelien gewissermaassen überrascht und hat nicht die Zeit oder nicht die Fähigkeit seine schlummernden Elemente zu einem regelmässigen Erwachen zu bringen, weshalb sein Widerstand nur ein geringer ist, und es hier auch fast in toto von den Epithelzellen als Nährmaterial verbraucht wird. Wir sahen in solchem Falle als Reste des Bindegewebes vereinzelte Fasern, in denen gar keine Kerne erwacht sind, und erwachte Zellen mit hellem Zellleib und verkümmerten Kernen, die eine grosse Aehnlichkeit mit Leukocyten haben, aber zweifellos an Ort und Stelle aus der Grundsubstanz entstanden sind.

An anderen Stellen, wo das Bindegewebe reichlicher erwacht und in Folge dessen ein deutlicheres Krebsstroma vertreten ist, finden sich zahlreichere Bindegewebsfasern mit Kernen vom Typus E K und vom Typus c.

Die beschriebenen bindegewebigen Elemente können nicht allein in und zwischen den Fasern des Bindegewebes erwachen, wir sehen sie auch beim Fettgewebe in den Membranen der Fettkugeln auftauchen.

Dass die Epithelien sich auf dem Wege der erwachten Saft- kanälchen ausbreiten, ist aus dem Protocoll mit Sicherheit zu entnehmen.

Beiläufig sei bemerkt, wie aus der Zeichnung ersichtlich, dass Riesenzellen entstehen können nicht nur durch das Zusammenfliessen mehrerer Krebselemente, sondern auch durch Aufnahme von Bindegewebszellen in das Protoplasma der letzteren (Fig. 2 Z V). Ich kann die Beobachtung als eine sichere bezeichnen im Gegensatz zu Ed. Krauss (Beiträge zur Riesenzellenbildung in epithelialen Geweben, dies. Arch. Bd. 95), der einige 70 Carcinome untersucht hat, und Riesenzellen nur durch Zusammenfliessen von Epithelzellen zu Stande kommen lässt.

Uteruscarcinom; kleine Stückchen mit einem scharfen Löffel entfernt und sogleich 48 Stunden in Flemming'sche Lösung gebracht, ausgewässert und in Alkohol gehärtet.

Die in Saffranin gefärbten Schnitte zeigen uns die Oberfläche der Schleimhaut mit der von dort in die Tiefe gehenden Geschwulstwucherung. Demgemäß sehen wir als äusserste Schicht normale in Verhornung begriffene Epithelzellen dicht gedrängt parallel zur Oberfläche verlaufen. Die selben betheiligen sich also absolut nicht an einem Wucherungsvorgange.

Im Gegensatz hierzu sind die in der tiefsten Schicht der Mucosa gelegenen Epithelzellen in einer lebhaften Proliferation begriffen. Es dringen eine Menge von Epithelzapfen durch das Bindegewebe in die Tiefe. Dieselben lassen mit Leichtigkeit auf eine längere Strecke einen directen Zusammenhang mit der Mucosa wahrnehmen. Weiter in der Tiefe ist es nicht mehr möglich diesen Zusammenhang bei allen Epithelhaufen nachzuweisen. Die Epithelwucherung ist durchweg eine sehr reichliche bis zu ihrer Grenze in der Tiefe, wo sie sich in Form von länglichen schmalen Zapfen in die Bindegewebslücken vorschreibt. Als Zeichen der energischen Proliferation zeigen die Epithelzellen an allen Stellen des Präparats sehr zahlreiche, deutliche grosse und vielgestaltige Kernheilungsfiguren.

Wie verhält sich nun dem gegenüber das Bindegewebe? Kernheilungen seiner Zellen sehen wir in den Präparaten nur ganz vereinzelte wenige. Durchaus normal verhält es sich in einiger Entfernung unterhalb der Grenze der Epithelwucherung. Je mehr wir uns derselben nähern, um so reichlicher sieht man in dem Uterusgewebe zwischen den längsgetroffenen Faserbündeln Kerne und Zellen auftreten.

Wo fertige Zellen vorliegen, findet man dieselben (in ähnlicher Weise wie in Fig. 2 abgebildet) sehr regelmässig in Längsreihen angeordnet, wodurch es schon bei schwacher Vergrösserung ersichtlich wird, dass sie die Ausfüllung von erweiterten Saftkanälen bilden. Ihre dicht gedrängte Lage und die fast überall vorkommende Form des Kernes (Typus c) legt die Vermuthung nahe, dass es entweder an Ort und Stelle durch Theilung hervorgegangene junge fixe Gewebszellen oder aus der Nachbarschaft eingewanderte Gewebslemente sind; mit Leukocyten sind sie keinesfalls zu verwechseln. Der sehr deutliche Leib dieser Zellen ist körnig und zeigt bei Saffraninbehandlung eine graubläuliche Färbung. Neben diesen Reihen von Zellen sieht man ebenfalls in Längsreihen auftretende Kerne, welche die Umbildung langer schmaler Kerne zum Typus E k in allen Uebergängen verfolgen lassen. Ein Theil dieser Kerne gehört solchen Schlummerzellen an, welche in der Umbildung zu Saftkanälen begriffen sind, ein anderer Theil der Kerne gehört der Umbildung zu Bindegewebsbündeln selbst an. Je mehr Saftkanäle mit darin liegenden jungen Bindegewebszellen in den Umwandlungsprozess eingezogen sind, um so spärlicher sieht man zwischen ihnen noch unveränderte Fasern verlaufen. Eine Anzahl dieser Saftkanälchen sehen wir an der Wucherungsgrenze der Epithelien sich erweitern und längliche Epithelzapfen in ihrem Inneren beherbergen. In den mittleren Partien des Carcinoms ist das Bindegewebe nur noch spärlich vertreten, seine Intercellularsubstanz ist feinfaserig und in geringer Menge vorhanden, das Zellprotoplasma vielfach fein dunkel granulirt. Gehen wir weiter nach der Oberfläche zu, so wird die Zellsubstanz blasser und blasser; sie ist zum Theil noch von feinkörnig dunkler Beschaffenheit und vielfach ohne deutliche Contour, zum Theil durchaus homogen und blass, so dass bei einer grossen Anzahl der Zellen von einem Zellleib überhaupt nichts mehr zu sehen ist und der Kern lediglich in einer hellen Umgebung liegt. In der

Nähe der Schleimhautoberfläche ist die Intercellulärsubstanz auch bedeutend geringer geworden und an einzelnen Stellen kaum noch sichtbar. Man bewirkt dort nur noch ganz wenige feinkörnige Gebilde zwischen den Zellen. So kommt man schliesslich an eine Zone, wo fast Alles aus dichtgedrängten deutlich erkennbaren Zellen vom Typus c zusammengesetzt ist. Als etwas Besonderes ist an einigen Stellen zu beobachten, dass bei der Umformung der Fasern zu Kernen oft längliche spiessartige Figuren von intensiv rother Farbe zu Stande kommen, bei welchen sich die Faser auf gewisse Strecken fast ebenso deutlich roth färbt, als der in ihr aufgetretene Kern.

Epikrise. Wir finden also auch hier, dass an der Grenze der Carcinomwucherung solide Epithelzapfen im Inneren von Saftkanälchen liegen, und dass in dem der Epithelausbreitung benachbarten Bindegewebe noch zahlreiche freie Saftkanälchen bestehen, und schliessen daraus, dass die Epithelwucherung sich auf dem Wege der Saftkanälchen ausbreitet, die in der Nähe derselben zahlreich erwacht sind. Die Bildung der Saftpalten hat somit eine doppelte Bedeutung; sie ermöglicht dem Bindegewebe in Folge der stärkeren Saftzufuhr zwar einen besseren Widerstand, den Epithelien eröffnet sie jedoch den Weg, auf dem sie weiter vordringen können.

Die kleinzellige Infiltration an der Grenze des Carcinoms beruht, wie wir nachgewiesen haben, zum grossen Theil auf dem Erwachen von schlummernden Bindegewebeskernen, die Bindegewebsfasern oder den Wandungen von Saftkanälen angehören.

Diese Umbildung zum embryonalen zelligen Zustande, die hier allerdings durch vereinzelte Bindegewebsmitosen complicirt ist, betrachten wir im Vergleich zu der durch zahlreiche Kerntheilungsfiguren ihren energischen proliferativen Charakter bekundenden Epithelwucherung, als secundäre Erscheinung.

Carcinoma mammae lebenswarm in Flemming'scher Lösung fixirt, ausgewässert, in Alkohol gehärtet und mit Saffranin gefärbt. (Vergl. Fig. 1 und Fig. 3.)

In dem vorliegenden Präparat bilden die Krebszellen reichliche Alveolen von ovaler und länglicher Form, die im oberen Theil desselben bei einer gewissen Grösse und relativ dichten Lage nur wenig bindegewebiges Stroma zwischen sich haben. Weiter nach der Tiefe zu werden die Alveolen kleiner und weniger zahlreich und demnach auch durch eine grössere Menge Zwischengewebes von einander getrennt (Fig. 3). Zuletzt gelangen wir an eine von Alveolen freie Bindegewebszone. Betrachten wir uns den Inhalt dieser Alveolen, so sehen wir schon bei schwacher Vergrösserung, dass die Zellen

das Lumen derselben zum Theil dicht an einander gelagert vollständig ausfüllen (Fig. 1 E), zum Theil jedoch die Alveolarwandung in meist einfacher Schichtung auskleiden; dieselben sind im letzteren Falle, wie uns die starke Vergrösserung zeigt, senkrecht zu derselben gestellt (Fig. 1 A) in derselben Anordnung, die wir in den Tubulis secernirender Drüsen finden. Die einzelnen Zellen zeigen hier deutlich den Charakter der Cylinderepithelien (Fig. 1 E₁) mit länglichem ovalen Kern und länglichem meist ziemlich hellem Zellleib. Wo die Alveolen von den Epithelien vollständig ausgefüllt sind, besitzen dieselben einen grossen rundlichen Kern und einen entweder kleinen dunkelgrauen granulirten oder grossen hellen homogenen Zellleib; die Zellen der letzteren Art sind meistens in der Mitte der Krebshaufen gelegen.

Kerntheilungsfiguren der Krebszellen finden wir in diesem Falle im Vergleich zu anderen relativ wenige. Das Bindegewebe zeigt hingegen, obwohl eine ganze Anzahl von Präparaten durchmustert wurden, nirgends eine Andeutung von einer Mitose seiner Zellen. Dort, wo es von der Carcinomwucherung noch frei ist, erblicken wir in demselben zahlreiche Saftspalten auf Quer- und Schrägschnitten getroffen, in denen sich längliche Kerne vom Typus E K in allen Uebergängen vorfinden von der dünnen schmalen bis zu der ovalen bläschenartigen Form, die oftmals einen deutlichen Zellleib erkennen lässt (Fig. 1 S K); sie liegen meistens der Wandung innig an oder auch frei in den Spalten. Alle gehören zum Typus der Endothelkerne, der Kerntypus c ist nur ganz vereinzelt vertreten. Wo das bindegewebige Stroma sich zwischen kleinen und wenig zahlreichen Krebshaufen befindet, besteht es aus relativ feinen Fasern, die durch eine reichliche Saftströmung weit aus einander gedrängt sind, so dass sie ein reticulumähnliches Aussehen darbieten (Fig. 3 rechts oben). So bilden sie mit vereinzelten in ihrem Verlauf eingelagerten dünnen langen Kernen (Fig. 3 F K) die Wandungen zahlreicher ausgedehnter Saftspalten und liegen auch zu beiden Seiten der länglich getroffenen Krebszapfen, sowie rings um die rundlichen Krebsnester. Neben diesen wenigen schmalen im Erwachen begriffenen Kernen vom Typus E K findet sich noch eine Anzahl von Kernen desselben Typus, die sich jedoch mehr der bläschenförmigen ovalen Gestalt nähern und zumeist in den Saftspalten den Wandungen anliegen. Im Ganzen sind die Bindegewebsszellen mässig zahlreich vertreten. An manchen Punkten in der Umgebung der Alveolen haben sie eine eigenthümliche Veränderung ihres Zellplasmas erlitten. Dasselbe wandelt sich zum Theil in eine äusserst fein gekörnte Substanz um, die dann eine scharfe Zellgrenze nicht mehr zeigt (Fig. 3 M); an anderen Stellen ist der Zellleib homogen und geschrumpft, so dass in seinem Inneren kleine Vacuolen auftreten, oder er ist derart umgewandelt, dass das ganze Zellplasma nicht mehr zu sehen und uns statt der Zelle eine Vacuole entgegentritt (Fig. 3 V).

An den Stellen, wo die Carcinomhaufen am dichtesten liegen, finden wir zwischen denselben auffallend breite annähernd parallel verlaufende Fasern, die auch hier dem Faserverlauf entsprechend vorwiegend in der Längs-

richtung ausgedehnte Saftspalten zwischen sich haben. Die Kerne sind hier noch weniger zahlreich, sie gehören durchweg dem Kerntypus E K an, liegen in den Fasern und Saftspalten, und sind meistens so gestellt, dass ihre Längsaxe parallel zur Faserrichtung verläuft. Wo die Fasern am breitesten sind, haben sie ein glasig gequollenes Aussehen und zeigen bei Saffraninbehandlung einen intensiv bläulichen Farbenton.

An einer Seite des Präparats, wo die Carcinomwucherung an ein Fettläppchen herantritt (Fig. 1), sehen wir mit der Uebersichtsvergrösserung die dem Bindegewebe zunächst gelegenen Fettkugeln (Fig. 1 F) stark verkleinert und durch zelliges Zwischengewebe (Fig. 1 B) von einander getrennt. Zudem erstrecken sich vielfache Saftspalten (Fig. 1 S) mit länglichen Krebszapfen in ihrem Inneren (Fig. 1 E) in die Interstitien der Fettkugeln hinein. Es finden sich zwischen denselben auch eine ganze Anzahl von einzeln oder mehrfach gruppirten rundlichen Krebsnestern. An diesen Stellen, wo die Krebsentwickelung besonders energisch vor sich gegangen ist, ist die Verkleinerung der Fettkugeln eine auffallende (siehe Fig. 1); dieselben sind hier im Vergleich zu den entfernter liegenden bis auf $\frac{1}{10}$ ihres normalen Volumens verkleinert. Dazu finden wir in den Membranen der Fettkugeln längliche dünne Kerne vom Typus E K, und zwar sowohl solche ohne Zellleib (Fig. 1 S K), als auch solche, an denen man denselben mehr oder minder deutlich wahrnimmt (Fig. 1 S Z). Auch die in einiger Entfernung von den Epithelhaufen liegenden Fettkugeln zeigen diese Kerne in ihren Membranen und sind auch durch ein zellenreiches Zwischengewebe von einander getrennt.

Epikrise. Die Epithelproliferation hat sich auf dem Wege der eröffneten Saftspalten und Lymphgefässe ausgebreitet, und zwar theils in Form einer drüsennählichen Struktur, theils in Form solider Krebszapfen. Das Bindegewebe hat nach Eröffnung zahlreicher Saftspalten mit einer starken Lymphzufuhr reagirt und einen Theil seiner Fasern zu Zellen umgebildet; ein anderer Theil derselben ist, wie uns sein aufgequollenes Aussehen und sein Verhalten dem Farbstoff gegenüber andeutet, in diesem Umbildungsvorgang begriffen. Wir haben demnach im Bindegewebe einen Rückbildungsprozess zu dem embryonalen zelligen Zustande vor uns ohne Zellentheilung, den wir der durch Mitosen ausgezeichneten Epithelproliferation gegenüber als secundäre Erscheinung betrachten.

In dem Fettgewebe sind bei der Annäherung der Carcinomwucherung in den Membranen der Fettkugeln und zwischen denselben die schlummernden bindegewebigen Zellelemente erwacht. Die hierbei sich eröffnenden Saftspalten benutzen die Epithelien

zu ihrem Vordringen, und breiten sich dann, wie dies Fig. 1 deutlich erkennen lässt, neben der Ernährung durch den Saftstrom auf Kosten des Fettes der Fettkugeln aus.

Leberkrebs. Von einem jungen, noch im Weiterwuchern begriffenen, Krebsknoten der Leber werden Schnitte gemacht, welche die Grenze zwischen Geschwulst und Lebergewebe in grösserer Uebersicht über die benachbarten Acini enthalten.

Bei schwacher Vergrösserung sieht man in einiger Entfernung vom Tumor die normale Struktur der Acini; die Leberzellen liegen in breiten Reihen angeordnet, enthalten nur ausnahmsweise etwas Pigment, zwischen ihnen die kernarmen Capillaren. Je näher man dem Krebsknoten kommt, um so breiter werden die hellen Räume zwischen den Leberzellen, um so reichlichere Kerne werden darin sichtbar. Sehr in die Augen fallend ist an frischen wie an gehärteten Präparaten eine Gestaltsveränderung der Leberzellen. Die ausserhalb breiten Zellenreihen werden immer schmäler, endlich so schmal, dass sie bei schwacher Vergrösserung nur durch ihren immer mehr zunehmenden Gehalt an braunem Pigment und an ihrem Zusammenhang mit den normalen Zellenreihen als Leberzellen zu erkennen sind. Gegen den Krebsknoten hören sie mit ziemlich scharfer halbkugeliger Grenze auf. Der Tumor enthält an dieser Grenzzone viele pigmentirte Zellen von sehr verschiedener Grösse, die Krebszellen sind in kleineren und grösseren Nestern angeordnet, zwischen ihnen sieht man pigmentirte und ungefärbte Zellen, keine Fasern. Beim Verschieben des Präparates nach der Mitte des Krebsknotens zu sieht man dagegen sehr bald das typische Bild des Skirrhus auftauchen, wobei sehr kleine Alveolen von breiten Zügen kernarmen Bindegewebes umgeben sind. An frischen Objecten enthalten hier die Krebszellen sehr reichliche Fetttröpfchen, so dass sie beim Pinseln leicht ausfallen, im Stroma sind spindel- und sternförmige Zellen in grosser Zahl ebenfalls bis in alle Ausläufer hinein mit kleinsten Fetttröpfchen erfüllt.

Bei stärkster Vergrösserung bietet die Grenzzone zwischen Leber und Neubildung erhebliche Schwierigkeiten in der Deutung der Bilder. Dort, wo zwischen den normalen Reihen der Leberzellen die Lücken breiter und kernreicher werden, sieht man Kerne, alsdann sternförmige Zellen in grösserer Zahl auftreten. Dort wo die Leberzellen zu schmalen Bändern umgewandelt sind, tauchen reichliche Spindel- und Sternzellen mit äusserst chromatinarmen grossen Kernen beiderseits neben den Leberzellen auf, und enthalten theils einen feinkörnigen Inhalt, der sich ebenso färbt wie die Körnung der Leberzellen, theils braune Pigmentkörner, welche ebenfalls mit den Pigmenthäufchen der Leberzellen übereinstimmen. Der Inhalt der Leberzellen geht sonach in die aus Fasern hervorgegangenen Bindegewebselemente über. Nun treten die ersten Krebszellen auf; auch diese enthalten Einschlüsse von Leberzellen, aber verschwindend wenig im Vergleich zu den erwachten Schlemmerzellen; die bei schwacher Vergrösserung an dieser Grenzzone sichtbaren Pigmentzellen sind sonach noch einzelne gebliebene Leberzellen,

einzeine pigmenthaltige Krebszellen, weitaus die Mehrzahl gehört dem zellig gewordenen „interstitiellen Lebergewebe“ an. Eine nennenswerthe Proliferation der erwachten Schlummerzellen scheint nicht stattgefunden zu haben, da wenig rundliche Zellen mit chromatinreichem Kern vorhanden sind. In dem eigentlichen Krebsgewebe sieht man nun sehr bald, wie sich aus den pigmenthaltigen Sternzellen das fibrilläre Stroma bildet, so dass hier alle Uebergänge der Zellen zu Saftkanälen, Fasern und „permanenten“ Bindegewebskörperchen zu verfolgen sind. Man trifft weit klaffende neu gebildete Blut- und Lymphkanäle mit Detritus und Krebszellen angefüllt. Da in dem skirrhäusartigen centralen Theile des Knötchens noch viele sternförmige Zellen mit grossen Kernen neben den fertigen Fasern vorhanden sind, so beweist dies, dass hier neue zellige Elemente zu den bereits fasrig gewordenen hinzugekommen sein müssen. Die Frage, woher dieselben stammen, ist schwer zu beantworten, da man nicht beurtheilen kann, ob nicht Gewebszellen hierher eingewandert sind. Obgleich dies möglich ist, so halte ich es für wahrscheinlicher, dass hier *in loco* eine Vermehrung der Bindegewebszellen, und zwar auf Kosten der verfetteten Krebszellen stattgefunden hat. Die zellig gewordenen Elemente des Leberstromas enthielten nehmlich, wie beschrieben, sehr viel Pigment, während diese central im Krebsstroma gelegenen, in den Schlummerzustand übergehenden Bindegewebszellen pigmentarm oder ganz pigmentfrei sind. Da sich nun die Alveolen immer mehr verengern und schliesslich nur noch vereinzelte Krebszellen in Fettmetamorphose enthalten, so ist ein Untergang der Krebsepithelien nicht zu bezweifeln; da sich ferner die Umbildung der Zellen zu Fasern in denselben Alveolen nun immer so vollzieht, dass die jüngsten, noch halb zelligen Fasern die innerste Lage der Alveole, die fertigen Fasern aber die äusseren bilden, so geht die Verdickung des Stromas so Hand in Hand mit dem Schwunde des zelligen Alveoleinhaltes, dass ein Zusammenhang beider Vorgänge sehr wahrscheinlich wird.

Epikrise. Die Bildung des Krebsknotens ist also so zu denken, dass die in das Lebergewebe gelangten Krebszellen wuchern, in ihrer Umgebung erwachen im interstitiellen Gewebe der Leber zahlreiche Zellen. Dieses Erwachen findet im Bindegewebe der Capsula Glissonii unter der dort vorhandenen Blutversorgung, innerhalb der Acini auf Kosten der Leberzellen statt. Die erwachten Bindegewebszellen haben keine erhebliche Proliferation erfahren, sie gehen zwischen den Krebszellen alsbald wieder in die Schlummerformen (Saftkanäle, Fasern, permanente Zellen und Blutgefässer) über; alsdann vermehren sich die Stromazellen auf Kosten der verfetteten Krebszellen, es entwickelt sich central das Bild des Skirrhus, an der Peripherie dasjenige des Carc. medullare.

Carcinoma recti. Sogleich nach der Exstirpation 24 Stunden in Flemming'sche Lösung gebracht, ausgewässert, in Alkohol gehärtet und mit Saffranin gefärbt.

Die äusseren Theile des Präparates zeigen uns bei schwacher Vergrösserung eine Struktur, welche sehr an das Bild eines Adenoms erinnert, da die Krebszellen in rundlichen und ovalen Alveolen gelegen und so angeordnet sind, dass sie central grosse Lumina umschließen. Was das Aussehen der einzelnen Epithelzellen anbelangt, so finden wir, dass dieselben meist einen länglich ovalen oder cylindrisch geformten hellen homogenen Zelleib mit einem gleichfalls ovalen, meist hellen chromatinarmen Kerne besitzen und so neben einander erscheinen, dass ihre längste Axe senkrecht zur Wandung der Alveolen steht; dabei gehört der Kern dem der Alveolarwand angrenzenden Theil der Zelle an. So bilden die Epithelien meist in einfacher Schicht die Auskleidung der Alveolarwandung. An verschiedenen Stellen wird jedoch diese Auskleidung durch eine mehrfache Schicht von Zellen gebildet, welche alsdann aber ihre länglich ovale Form und ihre charakteristische Stellung zur Alveolarwandung mehr und mehr verlieren, und das Lumen der Alveolen etwas vollständiger ausfüllen. Es ist an dieser Stelle eine kleinere mehr rundliche Form bei Zelle und Kern vorherrschend, was vielleicht auch durch die Schnittrichtung bedingt ist. Wir finden also hier die Epithelien in ihren Alveolen in ganz derselben Weise angeordnet wie die secernirenden Drüsenepithelien in ihren Tubulis (vergl. Fig. 1 A). Weiter nach der Tiefe zu verliert dieses Bild etwas an Deutlichkeit. Es dringen dort die Epithelien an einzelnen Stellen in das Lumen der Alveolen vor; zuweilen zieht einmal ein Zug von Epithelien quer durch das Lumen von der einen Seite zur anderen, zuweilen geht auch ein solcher quer durch das Bindegewebe und verbindet eine Alveole mit der anderen. Ferner finden wir hier in dem von den Epithelien frei gelassenen Lumen der Alveolen einen Inhalt, der aus strukturlosen feinkörnigen dunklen Gebilden, aus feinen kleinen Fäserchen und aus verkümmerten Kernpartikelchen besteht. Gehen wir weiter nach der Tiefe zu, so enthalten diese Lumina noch außerdem vollständig erhaltenen deutliche Bindegewebsszellen in ihrem Inneren. Ein Theil derselben besitzt einen hellen homogenen Zelleib mit einem einzigen stäbchenförmig gebogenen Kern oder mehreren kleinen rundlichen intensiv gefärbten Kerntheilchen, so dass man den Eindruck gewinnt, als seien hier Leukocyten hineingewandert. An den tiefsten Partien, wo die Epithelien im Gegensatz zu den oberen eine ganze Anzahl von Kerntheilungsfiguren aufweisen, bietet ihre Anordnung uns auch ein durchaus anderes Bild wie dort. Sie wachsen hier ohne uns auch nur eine Andeutung von einem Drüsenumen sehen zu lassen in Form von schmalen langen Balken in die Saftlücken des Bindegewebes vor. Verschiedentlich sehen wir diese soliden Epithelbalken, die eine Strecke parallel verlaufen, mit ihren freien Enden einander entgegen wachsen, so dass, wenn dieselben sich ganz erreichten, ein geschlossener Ring von Epithelien vorhanden wäre. Es bleibt also noch das innerhalb des Lumens des Epithelringes gelegene Bindegewebe in einem directen

bindegewebigen Zusammenhang mit dem ausserhalb desselben befindlichen. Ferner sehen wir hier vielfach kleinere Gruppen von Epithelzellen, sowie auch einzelne ohne Zusammenhang mit den grösseren Complexen. — Wenden wir uns nun zu dem bindegewebigen Theil des Präparates, so haben wir in einer gewissen Entfernung von der Epithelwucherungsgrenze normales faseriges zellenarmes Bindegewebe. Nähern wir uns dieser Grenze, so tauchen in und an Bindegewebs- und elastischen Fasern Kerne vom Typus E K mit seinen Uebergangsformen auf; in nächster Nähe derselben finden wir aber bereits relativ wenig Kerne von diesem Typus, sowie nur wenig kurze dünne Fasern, dagegen sehr reichlich Kerne vom Typus c mit dunkelgrau bläulichem Zellleib, dazu Zellen mit kleinen rundlichen oder länglich gebogenen stark chromatinhaltigen Kernpartikelchen und mit einem hellen homogenen Zellleib, die in derselben Weise wie die im Lumen der Epithelringe gelegenen den Eindruck von Leukocyten erwecken. Es fehlt diesen Zellen jedoch durchweg die rundliche Form; zudem lässt ihre Lage innerhalb des Bindegewebes und der directe Zusammenhang mit Fasern (ebenso wie in Fig. 2 F L) deutlich erkennen, dass wir es mit an Ort und Stelle entstandenen Bindegewebelementen zu thun haben. — Weiter nach der Oberfläche zu zwischen den Drüsentubulis ähnlichen Alveolen hat das Bindegewebe wieder eine ganz andere Struktur. Dort treten neben den Kernen vom Typus c wieder reichliche Fasern auf, in und an denen man Kerne vom Typus E K erblickt. Die Anzahl der Kerne insgesamt, sowie der Kerntypus c insbesondere sind stark vermindert. Es ist dies in um so höherem Maasse der Fall je mehr wir uns den äussersten Partien des Präparates nähern, wo wir wieder reichlich faserige Intercellularsubstanz mit einer Anzahl von Kernen des Typus E K und nur wenigen des Typus c erblicken.

Epikrise. In den oberflächlichen Partien ähnelt der Tumor einem Adenom, in den tieferen entspricht seine Struktur jedoch zweifellos der eines richtigen Carcinoms. Darnach liegen zwei Möglichkeiten vor. Entweder handelt es sich um ein primäres Adenom, welches später carcinomatös geworden ist oder es handelt sich überhaupt um ein Carcinom von eigenartigem Wachsthum. Die erstere Annahme ist möglich, doch auch die letztere lässt sich nach den vorliegenden Verhältnissen wohl rechtfertigen. Die geschlossenen Epithelringe in den tieferen Partien des Präparates sind zweifellos so entstanden, dass sich in die Bindegewebemaschen vordringende solide Epithelbalken mit ihren freien Enden zu einem geschlossenen Ring vereinigten, der in seinem Inneren alsdann Bindegewebe enthält. Je mehr dieses Bindegewebe zellig wird, und von den Krebszellen aufgezehrt wird, um so mehr liefern uns diese Epithelringe auf dem Durchschnitt ein Bild, welches den Tubulis der Drüsen ähnelt.

Als Zeichen der lebhaften Wucherung der Epithelien finden wir in den tieferen Partien eine ganze Anzahl von Mitosen. Da das gleichfalls stark gewucherte Bindegewebe dem gegenüber keinerlei Kerntheilungsfiguren aufweist, so ist das Auftreten der zahlreichen Zellen im Bindegewebe nicht einer Zelltheilung der fixen Bindegewebskörper zuzuschreiben, sondern der Umbildung der im normalen Zustande kernlosen Saftspalten und Fasern zu Zellen. Auf diese Weise werden in einiger Entfernung von der Carcinomgrenze in Form der erweiterten Saftspalten der Epithelwucherung Wege eröffnet, auf welchen sie vordringt. Die hierbei auftretenden Kernfiguren im Bindegewebe wie Typus E K, Typus c und die leukocytenähnlichen Figuren sind sämmtlich in der Zwischensubstanz entstandene Formen und als Modificationen desselben Typus zu betrachten.

Ganz ähnliche Verhältnisse bietet uns die Epithelwucherung bei einem metastatischen Drüsencarcinom der Axillargegend, bei dem die Mammadrüse den Primärsitz bildete. In dieser Drüse haben die auf dem Wege der Lymphbahnen sich ausbreitenden länglichen soliden Epithelzüge das zwischenbefindliche Bindegewebe zunächst an einzelnen Stellen aufgezehrt, und sind so mit einander in Verbindung getreten. An Stellen, wo das Bindegewebe sich sehr widerstandsfähig erwiesen hat, haben sie dasselbe umwachsen, und man erhält auch hier auf dem Durchschnitt Drüsentubulis ähnliche Bilder, derart, dass zu äusserst sich die Wandung eines Lymphgefäßes erkennen lässt, innerhalb dessen eine geschlossene ringförmige Cylinderepithelauskleidung liegt, die in ihrer Mitte ein kleines Lumen aufweist mit einem mehr oder minder bereits erweichten bindegewebigen Inhalt.

Metastatisches Carcinom der Lunge mit dem Primärsitz im Rectum.

Die oberste Schicht des Präparats bildet die normale zellenarme Pleura, die nur an einer Stelle, wo das Carcinom hart an sie herangewuchert ist, bei schwacher Vergrösserung ein Bild zeigt, welches einer starken Verdickung der Pleura entspricht, wobei aber die oberen Schichten vielfach so ohne Kernfärbung sind, dass sie vollkommen wie Fibrillagen aussehen. Das subpleurale Bindegewebe erscheint uns bereits kernreicher. Von demselben aus erstrecken sich breite Bindegewebszüge in die Tiefe, die das ganze Präparat ziemlich gleichmässig in grosse Alveolen theilen. Wir haben hier offenbar

das interlobuläre Bindegewebe vor uns, welches normaler Weise die einzelnen Lungenlobuli abgrenzt. Direct unter der Pleura sind diese grossen Lobuli von Zellen mit grossen intensiv gefärbten Kernen dicht angefüllt, so dass sich zwischen ihnen nur wenige unregelmässige schmale Bindegewebszüge vorfinden. Die starke Vergrösserung lässt uns diese Zellen leicht als solche vom Typus der Cylinderepithelien mit länglich ovaler Kernform erkennen. Ihre Anordnung ist an dieser Stelle eine durchaus unregelmässige; sie liegen dicht gehäuft neben einander. — Entfernen wir uns nun etwas weiter von der Pleuragrenze, so sind in den nächsten vom interlobulären Bindegewebe abgegrenzten Lobulis die Epithelzellen zu meist länglich ovalen oder rundlichen Alveolen angeordnet, die durch schmale Bindegewebszüge von einander getrennt erscheinen und in ihrem Inneren ein freies Lumen besitzen. Bilden hier, wie es meist der Fall ist, die Cylinderepithelien in einfacher Schicht die Auskleidung der Alveolarwandung, so stehen sie auch regelmässig mit ihrer längsten Axe senkrecht zu derselben und bieten uns so dasselbe Bild, welches uns der Durchschnitt von Tubulis sernirender Drüsen zeigt. — Noch etwas weiter nach der Tiefe zu sind diese Alveolen durch breitere Bindegewebszüge von einander getrennt. Wir finden hier auch in dem freien Lumen derselben zuweilen einen Inhalt, der aus fein granulirter dunkler Substanz und aus Bindegewebzellen vom Typus c und aus leukocytenähnlichen Zellen besteht; die letzteren besitzen einen hellen homogenen Zellleib und einen länglich gebogenen Kern oder statt dessen mehrere rundliche stark chromatinhaltige Kernpartikelchen. — An den tiefsten Stellen der Krebswucherung sind die Epithelien nicht mehr in dieser typischen Weise zu Alveolen angeordnet. Wir finden hier längliche schmale solide Zapfen, deren Längsverlauf meist eine bestimmte Richtung innehält. Es nähern sich dabei oft die freien Enden derselben; oder es verlaufen Epithelzüge höchst unregelmässig quer durch das Bindegewebe und verbinden so die einzelnen Zapfen unter einander. Auf diese Weise finden wir vollständige Epithelringe, in deren Innern sich Bindegewebe vorfindet. An anderen Stellen ist ein solcher Epithelring nicht vollständig geschlossen; es steht das in seinem Innern befindliche Bindegewebe in directem Zusammenhang mit dem ausserhalb befindlichen. Kleine rundliche Epithelhaufen ohne freies Lumen im Centrum, sowie zahlreiche vereinzelte Krebszellen bilden die Grenze der Epithelwucherung.

Im Bindegewebe sehen wir in den tiefsten Partien an und zwischen Fasern eine Anzahl von Kernen des Typus E k, daneben vereinzelte Saftkanälchen mit Zellen desselben Kerntypus in ihren Wandungen. Mit der Annäherung an die Carcinomgrenze nimmt die Zahl dieser Kerne zu. Zugleich treten hier auch Kerne vom Typus c mit dunkelgrauem, seltener hell homogenem Zellleib auf, die an mehreren Stellen an Zahl die übrigen Bindegewebzellen überwiegen, ohne indess hier eine irgendwie regelmässige Anordnung zu wahren. Weiter nach der Pleuraoberfläche zu in den älteren Partien des Carcinoms ist der Kerntypus E k wieder der vorherrschende; es findet sich hier ein faserreiches Bindegewebe mit reichlichen Kernen von

diesem Typus in den Verlauf der einzelnen Fasern eingelagert und wenigen Kernen vom Typus c zwischen den Fasern, die meist reihenförmig angeordnet sind.

Epikrise. Dieses metastatische Carcinom zeigt uns ähnliche Wachstumsverhältnisse, wie wir sie bei dem zuvor beschriebenen Primärtumor des Rectums gefunden haben. In der Umgebung der Epithelausbreitung sind in dem Bindegewebe Saftspalten mit Zellen in ihren Wandungen, sowie Kerne in und an Bindegewebsfasern aufgetaucht. Dieselben sind um so reichlicher je mehr wir uns der Carcinomgrenze nähern. Indem das Carcinom gegen das so vorbereitete Bindegewebe vorwächst, und sich auf dem Wege der hierbei sich eröffnenden Saftspalten ausbreitet, umwächst es die widerstandsfähigen Theile des Bindegewebes ringsum. Diese finden wir auf diese Weise an verschiedenen Stellen im Inneren von geschlossenen Epithelringen gelegen, wo sie nach einiger Zeit auch zellige Umbildung (Erweichung) erfahren und aufgezehrt werden.

Es sei noch erwähnt, dass wir bei einem metastatischen Carcinom der Niere, welches von demselben Fall herröhrt, so durchaus ähnliche Verhältnisse fanden, dass eine nähere Beschreibung nicht erforderlich schien.

Carcinoma mammae, welches in Begriff steht durch die äussere Haut durchzubrechen.

Der Tumor hat eine rundliche Gestalt und ist gegen die äussere Haut scharf abgegrenzt. Mit der schwachen Vergrösserung sehen wir eine deutlich alveolare Struktur des Bindegewebes. Diese Alveolen haben zum Theil rundliche, zum Theil mehr ovale Gestalt; zum grossen Theil sind sie auch der Länge nach bedeutend ausgedehnt und im Verhältniss zur Länge sehr schmal. Wir sehen schon bei der geringen Vergrösserung, dass die Ränder der Alveolen die sogenannte kleinzellige Infiltration zeigen. — Bei starker Vergrösserung betrachtet besteht der Inhalt der Alveolen aus dicht an einander gelagerten Zellen von epithelialem Charakter. Sehen wir uns nun den Rand dieser Alveolen, der von den Epithelhaufen meist durch einen geringen Zwischenraum getrennt ist, genauer an, so erscheint uns derselbe scharf begrenzt durch ein feines faserartiges Gebilde, in dessen Verlauf Kerne von meist länglich schmaler Form und von gleichmässig intensiver Färbung eingelagert sind. Im Bindegewebe des Tumors selbst finden sich ausser so gestalteten nur verhältnismässig wenige rundliche oder ovale Kerne.

An vielen Stellen des Präparats sehen wir nun deutlich, dass diese länglichen Bindegewebskerne den Wandungen kleiner Saftkanälchen ange-

hören. Wir können so eine Anzahl von Lymphgefäßsen verfolgen, die sich in ihrem Verlauf erweitern und einen Krebszellenhaufen in ihrem Inneren beherbergen. Besonders schön zeigt uns die starke Vergrösserung dies bei den längstgetroffenen Krebszapfen. Wir sehen wie eine ganze Anzahl derselben, deren paralleler Verlauf sich so auch erklärt, zu beiden Seiten die Wandung eines Lymphgefäßses hat, in der wir theilweise eine einfache, theilweise auch eine mehrfache Schicht der längsgestellten Endothelkerne sehen. Am deutlichsten finden wir dies bei den kleinsten Saftkanälchen, die im Inneren eine einfache Reihe von Epithelzellen führen, zu deren beiden Seiten eine einfache Reihe der in einem faserigen Zusammenhang stehenden Endothelkerne sich hinzieht.

Solcher Saftkanälchen sehen wir an der Grenze der Neubildung eine ganze Anzahl im Bindegewebe. Wir sehen sie dort bis zu den kleinsten Formen. Vereinzelte von ihnen haben Epithelzellen in ihrem Inneren, die meisten aber sind noch ohne dieselben. — Das Bindegewebe hat um so mehr Saftkanälchen und eine um so feinfaserige und zellenreichere Intercellularsubstanz, je näher es der Carcinomgrenze liegt, während in der weiteren Entfernung von derselben die Intercellularsubstanz homogener wird.

Epikrise. Die kleinzelige Infiltration ist hier, wie wir gesehen haben, hauptsächlich durch ein Erwachen der schlummernden Endothelzellen der Saftkanälchen bedingt. Wir finden zahlreiche Lymphgefäßse und Saftkanälchen theils von Epithelzellen angefüllt, theils noch frei von denselben, letzteres besonders in dem dem Tumor zunächst benachbarten Bindegewebe. Wir schliessen daraus, dass die Epithelwucherung sich auf dem Wege der Saftkanälchen ausbreitet, und dass eine Erweiterung und Neubildung der letzteren dem Eindringen der Epithelien vorauseht.

Carcinoma labii, gleich nach der Exstirpation 24 Stunden in Flemming'sche Lösung gebracht, ausgewässert, in Alkohol gehärtet und mit Saffranin gefärbt.

In der oberen Schicht senken sich breite mit der Oberfläche in directem Zusammenhang stehende solide Krebszapfen in die Tiefe, zwischen denen sich wenig zellenreiches Zwischengewebe befindet. Alsdann werden die Epithelien weniger zahlreich; sie sind zu annähernd rundlichen oder ovalen Alveolen angeordnet, die einen directen Zusammenhang mit der Oberfläche nicht mehr erkennen lassen und von einer reichlichen Menge zellenreichen Stromas umgeben sind. Weiter nach der Tiefe zu überwiegt das Bindegewebe immer mehr, man sieht nur noch vereinzelt eine kleine Krebsalveole, bis wir an von Epithelzellen freies Bindegewebe gelangen. — Was das Aussehen der einzelnen Epithelzellen anbelangt, so fällt uns zunächst in die Augen, dass die in den äusseren Partien der Krebszapfen gelegenen verschieden sind von denen im Inneren derselben befindlichen. Die letzteren

haben ein reichliches feingranulirtes dunkel bläuliches Zellprotoplasma und einen rundlichen bis ovalen grossen Kern, der zum Theil auffallend hell und chromatinarm, zum Theil etwas mehr chromatinreich ist. Bei den anderen ist Kern und Zelleib im Gauzen etwas kleiner und hat in der Richtung der Krebszapfen eine Ausdehnung in die Länge erfahren; auch hat ihr Zellprotoplasma einen weniger intensiv bläulichen Farbenton und man vermisst die intensiv hellen Kerne, wie sie im Centrum der Krebszapfen erscheinen. Unsere besondere Aufmerksamkeit nehmen noch einige innerhalb dieser Krebszapfen gelegenen Carcinomperlen in Anspruch. In der Mitte derselben befinden sich mehrere grosse Krebszellen, wie sie eben beschrieben sind, mit dunkel granulirtem bläulichem Zelleib und grossem hellem Kern. Um dieselben herum sind concentrisch angeordnete Krebszellen, die allmählich kleiner und schmäler werden und nicht mehr in dem Maasse den bläulichen Farbenton und das feingranulirte Aussehen wie die in der Mitte befindlichen besitzen. — Für die energische Proliferation seitens der Epithelien zeugt das zahlreiche Vorkommen von Kerntheilungsfiguren.

Im Gegensatz zu diesem Verhalten der Epithelzellen finden wir im Bindegewebe keinerlei Mitosen. Dem normalen am nächsten stehend verhält sich dasselbe in den tiefsten Partien des Präparats. Dort bemerkt man mit schwacher Vergrösserung bereits einen gewissen Zellenreichtum. Bei starker Vergrösserung besteht die Intercellularsubstanz aus feinen leicht bläulich gefärbten Fasern, in deren Verlauf zahlreiche Kerne vom Typus EK mit seinen Uebergangsformen aufgetreten sind. Zwischen den Fasern befinden sich vielfach helle Spalten. An einzelnen Stellen, wo dieselben schon ihrer Form wegen für einen Zelleib gehalten werden können, enthalten sie meistens auch einen oder mehrere Kerne vom Typus c. Wo sie keine Kerne führen, haben sie auch zuweilen deutlich das Aussehen eines Zelleibes, meistens aber eine länglich gestreckte Gestalt analog dem Verlauf der ihre Begrenzung bildenden Fasern. Zweifellos sicher ist die Beobachtung, dass sie, soweit sie als Zellen in Betracht kommen, Kerne vom Typus c haben, während die in den Verlauf von Fasern eingelagerten anscheinend durchweg solche vom Typus Ek besitzen. — Gehen wir an die Grenze der Carcinomwucherung, so finden wir die als Intercellularsubstanz unten beschriebenen feinen Fasern stark reducirt. Gleichzeitig hiermit ist der Typus E unter den Kernen zurückgegangen und der Typus c mit einem hellen homogenen Zelleib wird vorherrschend. Auffällig ist, dass bei dieser Zellform nun auch eine gewisse reihenförmige Anordnung unverkennbar ist. Zugleich sehen wir in dieser Gegend eine Anzahl von kleinen Saftkanälchen und Lymphgefassen mit ein- bis mehrfachen Kernschichten in der Wandung. — In den älteren Partien des Carcinoms hat der Kerntypus ek zu Gunsten des Typus c eine weitere Verminderung erfahren und an den ältesten Stellen, dort wo sich zwischen den breiten Epithelzapfen nur noch wenig Grundsubstanz befindet, ist die Veränderung des Bindegewebes noch weiter vorangeschritten. Wir haben dort nur ganz wenig feinfasrige Intercellularsubstanz und dicht gedrängte Kerne vom Typus c, die indess zum grossen Theil kleiner als

gewöhnlich erscheinen, stärker chromatinreich sind und eine etwas verkümmerte Form haben. Je grösser die Kerne dieser Zellen sind, um so heller und um so weniger chromatinhaltig sind sie, und um so mehr ist eine ovale Form vorherrschend und umgekehrt. Ein Theil dieser hellen Zellen hat statt eines Kernes mehrere kleinere, stark chromatinhaltige Kerntheilchen, so dass diese Abschnitte vollkommen den Eindruck machen, als seien Leukocyten hineingewandert (Fig. 2 L). Dennoch gelingt es mit Sicherheit diese Kerne entweder im Zusammenhang mit Fasern (Fig. 2 FL) oder derart an Fasern liegend zu erkennen, dass das Protoplasma, welches den leukocytenähnlichen Kernen angehört, als feine Spindelfigur an benachbarten Fasern zum Vorschein kommt.

An einigen Stellen erkennt man inmitten der sogenannten kleinzelligen Infiltration Muskelfasern, welche quer oder längsgetroffen sind. An den Längsschnitten beobachtet man schmale und breite quergestreifte Fasern, sowie einzelne noch deutlich quergestreifte Züge, die so schmal sind, dass sie nur noch aus 2 oder 3 Primitivbündeln bestehen. Ueberall enthalten auch noch die letzten Primitivbündel Kerne und da, wo die Querstreifung innerhalb der ganz schmalen Fasern oder an den verschmälerten Stellen der breiteren undeutlich wird, sieht man an Polen der Kerne spindelige Zellen hervortreten. Es löst sich somit das Muskelbündel in eine grosse Zahl in der Längsrichtung mit einander communicirender Spindelzellen auf, welche allmäthlich in das Bindegewebe übergehen.

Epikrise. Die ausserordentlich starke Wucherung in den Epithelien ist ausgezeichnet durch zahlreiche Mitosen, während man in dem Bindegewebe die sogenannte kleinzelige Infiltration antrifft. Nach der bisher gültigen Auffassung würde man aus den Bildern schliessen, dass einerseits eine sehr lebhafte Zellentwicklung der fixen Bindegewebskörper entstanden sei und andererseits an manchen Stellen Leukocyten in die Gewebspalten eingedrungen seien. Nach der hier gegebenen Beschreibung bleibt kein Zweifel, dass es sich überhaupt nicht um wirkliche Zellentheilungen im Bindegewebe handelt, sondern dass hier eine Umbildung der im normalen Zustande kernlosen Saftspalten zu Zellen stattfindet, dass später die Fasern des Bindegewebes gleichfalls in Zellen umgebildet werden und dass diese Vorgänge in weiterer Entfernung von der Krebswucherung zur Eröffnung neuer Saftspalten führen, während zwischen den Krebszapfen selbst das Bindegewebe bereits seine faserige Beschaffenheit völlig verloren hat und in Schmelzung übergegangen ist. — Was die Form der Kerne anbetrifft, so finden wir innerhalb der Fasern, wo die Umbildung sich langsam vollzieht, ausschliesslich

endothelähnliche Kerne, in den Saftspalten und an den Stellen, wo die Zellen sehr reichlich liegen, vorwiegend den Typus c, endlich in nächster Nähe der wuchernden Krebszellen mehrkernigen Leukocyten ähnliche Formen. Alle drei sind unzweifelhaft aus der Umbildung der Zwischensubstanz entstanden und daher nicht als 3 total verschiedene Formen, sondern als Modificationen zu betrachten.

Schlussfolgerungen.

Das, was Virchow als kleinzellige Infiltration des Bindegewebes in der Umgebung des Carcinoms bezeichnete, hat sich für uns somit der Hauptsache nach als ein Erwachen schlummernder Bindegewebelemente herausgestellt. Wie wir bei der Entwicklung des normalen Bindegewebes, sowie bei der Umbildung von frischem Granulationsgewebe in Narbengewebe zahlreiche Zellen in einen faserigen Zustand übergehen sehen, in welchem sie ihre zellige Natur verlieren, und mit unseren üblichen Färbemethoden optisch nicht mehr nachweisbar sind, so sehen wir hier umgekehrt die faserige Intercellularsubstanz sich zu einer zellenreichen umwandeln, wobei aber die Anzahl und Grösse der aus der Grundsubstanz erwachenden Zellen grossen Schwankungen unterliegt. Bald scheint es plausibel, dass es die bei der normalen Entwicklung des Bindegewebes in den Schlummerzustand übergegangenen zelligen Elemente sind, welche wieder in die Erscheinung treten, sobald eine höhere Anforderung an das Gewebe gestellt wird, in anderen Fällen gehen aus den Fasern viele kleine leukocytenartige Zellen hervor.

Diese zellige Umbildung erfolgt bei der Carcinomwucherung in der Weise, dass zunächst in der nächsten Nähe der Epithelwucherungsgrenze im Bindegewebe Saftspalten erwachen mit länglichen Kernen, später mit ausgebildeten Zellen in ihren Wandungen, die man vorher nicht gesehen hat, da sie als ganz platte kernlose helle Gebilde den benachbarten Fasern des ruhenden Bindegewebes eng angelegen haben. Mit dem Auftreten der Saftspalten ist nun den wuchernden Epithelien die Möglichkeit geboten, in das Bindegewebe einzubrechen. Es ist hiermit ein Weg eröffnet, auf dem einerseits das Bindegewebe Nährmaterial

zur Erhöhung seiner Widerstandsfähigkeit erhält, den andererseits die Epithelien aber auch zu ihrem Vordringen in das Bindegewebe benutzen.

Die innerhalb der Saftspalten hervorgetretenen Zellen lösen sich nunmehr von den benachbarten Fasern ab und sind zu vermehrungsfähigen Wanderzellen geworden; bemerkenswerth ist aber für diese Zellen in der Nähe der Krebszellen, dass man nur ganz ausnahmsweise Mitosen in ihnen antrifft, wie dies aus den Protocollen regelmässig hervorgeht.

Ausser in den Wandungen der Saftspalten treten alsbald solche länglichen Kerne auch in den Bindegewebs- und elastischen Fasern auf; es sind diese Kerne anfangs dünn und schmal, werden dann breiter und chromatinreicher, und nehmen endlich eine mehr bläschenförmige ovale Gestalt an mit einer feinfädigen Chromatinsubstanz. Bei der fortschreitenden Vergrösserung dieser Kerne löst sich die Faser in körnige Substanz auf, und es gruppirt sich die Fasersubstanz als Zelle um den Kern. Sobald diese erwachten Zellen eine gewisse Grösse erreicht haben, sind sie von den fixen oder richtiger gesagt permanenten Bindegewebskörpern nicht mehr zu trennen, und können ebenso wie diese in Kerntheilung übergehen, was aber nur ausnahmsweise von uns beobachtet worden ist. Somit wird es verständlich, weshalb man schon früher bei diesen und ähnlichen Vorgängen im Bindegewebe stets eine gauze Anzahl von Kernen erblickte, deren zugehörigen Zellleib man aber selbst an durchaus tadellosen Präparaten vermisste. Man beruhigte sich bisher bei dem Gedanken, jeder Kern hat eine Zelle, also ist eine solche vorhanden, wenn sie auch vielleicht in Folge der Behandlungsmethode nicht sichtbar ist. Wir wissen jetzt, dass die Zelle, wenigstens in ihrer Zellform im Anfang des Erwachens noch nicht da ist, sondern sich eben zur Zeit noch im Faserzustande befindet.

Eine sehr brauchbare Reaction auf derartige beginnende Erwachungszustände in den Fasern haben wir in der Saffraninbehandlung gefunden. Wenn man nehmlich bei ganz dünnen Schnitten etwas lange färbt und den Farbstoff unvollständig extrahirt, so findet man die Bindegewebsfaser in ihrem halberwachten Zustande graublau bis blau, die Kerne dagegen inten-

siv roth gefärbt, so dass man oft einen rothen Kern in einer blauen Faser erblickt. Auch die elastische Faser, die sonst keine Spur von Farbstoff annimmt, hat in diesem Falle ihren Glanz verloren, ein etwas körniges Aussehen und eine graublaue oder rothe Farbe erhalten. Je stärker sie aufgequollen ist, um so deutlicher zeigt sich auch bei ihr die Blaufärbung.

Die Kerne, die wir auf diese Weise nach Erwachungsvorgängen im Bindegewebe sehen, gehören also drei verschiedenen Zellsorten an; den fixen Bindegewebzellen, solchen die in den Lymphspalten allmählich hervortreten und solchen, die sich aus Bindegewebsfasern umbilden. Alle drei haben anfänglich die längliche bläschenförmige Gestalt des Kerns, gefärbte Kernmembran, helle Kernsubstanz mit 1 oder 2 Kernkörperchen gemeinsam und sind in den Protocollen als Zellen vom Endotheltypus E K zusammengefasst. Am reinsten findet man die Endothel-form der Kerne in den jüngsten Partien der kleinzelligen Infiltration, dort wo dieselbe an das normale Bindegewebe stösst. Je mehr man sich dagegen den älteren Partien, d. h. den Krebszellen selbst, und dem bindegewebigen Stroma nähert, um so mehr nehmen auch die Zellen vom Kerntypus c, sowie die leukocytenähnlichen Gebilde unser Interesse in Anspruch. Die ersten entsprechen durchaus den jungen Bindegewebzellen, die durch Theilung der fixen Bindegewebkörper entstehen; sie haben einen kleinen rundlichen und im Vergleich zum Kerntypus E K sehr chromatinreichen Kern und einen entweder hell homogenen oder fein granulirten Zellleib, der im letzteren Falle nach Saffraninbehandlung in derselben Weise wie die in zelliger Umwandlung begriffenen Bindegewebsfasern einen graubläulichen Farbenton annimmt. Die leukocytenähnlichen Zellen besitzen einen einzigen stäbchenförmig gebogenen Kern oder mehrere rundliche Kernpartikelchen und einen hellen homogenen Zellleib. Derselbe lässt jedoch zu einem Theil die charakteristische runde Form vermissen, zeigt vielmehr oft eine mehr polygonale, zuweilen auch eine spindelförmige Gestalt.

Diese mehrkernigen Zellen sind bisher allesamt für ausgewanderte Leukocyten gehalten worden, und da zwischen ihnen und den einkernigen kleinen Zellen mancherlei Uebergänge vorkommen, so findet man in verschiedenen Arbeiten Abbildungen,

welche auch die einkernigen Elemente als Leukocyten bezeichnen. Für beide Zellenarten beweist ihre Lage innerhalb der Bindegewebefasern uns zweifellos, dass sie an Ort und Stelle entstandene Bindegewebelemente sind. Man ist freilich nicht in der Lage, von jeder einzelnen dieser Zellen, sofern sie lose zwischen den Fasern liegt, mit Bestimmtheit zu sagen, ob sie mit dem Lymphstrom eingewandert oder ob sie dort entstanden ist, da ja zweifellos auf dem Lymphwege Leukocyten dort hingelangen. Wir können nur erklären, dass wir bei einem grossen Theil derselben ihre Umbildung aus der bindegewebigen Grundsubstanz direkt beweisen können. Fragen wir uns nun, welche Verhältnisse und Bedingungen es sind, die das Zustandekommen dieser letzten Zellenformen (Kerntypus c und l) hervorrufen, so scheint es uns wahrscheinlich, dass es in Fällen eines stürmischen schnellen Erwachungsvorganges nicht zur Ausbildung richtiger fixer Bindegewebszellen kommt, sondern dass sich diese Zelltypen als Abortivformen da entwickeln, wo die Wucherung der Krebszellen eine energische ist und das normale Erwachen der Schlummerzellen stört. Wir finden nehmlich an den Stellen, wo die Epithelproliferation sehr heftig erfolgt, dass während der Erweichungs- und Umbildungsperiode der Fasern ein grosser Theil derselben nicht von den erwachenden Kernen zum Aufbau einer Endothelzelle verbraucht wird, sondern von den Krebszellen selbst aufgenommen wird. Zuweilen eignen sich die Krebszellen derart das veränderte fibrilläre Gewebe an, dass nur dünne, nicht erwachte Fasern und einzelne Vertreter dieser abortiven leukocytenähnlichen Zellenformen dicht an einander gedrängt zwischen den Krebszapfen angetroffen werden.

Der Krebs ist also im strengsten histologischen Sinne ein Esthiomenos, ein fressendes Gewächs, da seine Zellen sich nicht nur erwichte Grundsubstanz, sondern Zellenprotoplasma, Kerne und ganze Bindegewebszellen aneignen, welche man deutlich als Einschlüsse neben dem Epithelkerne erkennen kann.

In allen drei im Bindegewebe vorgefundenen Zellformen, denen vom Kerntypus E K, vom Typus c und Typus L, sehen wir demnach Produkte der zelligen Umwandlung der Grundsubstanz und betrachten sie daher nicht als genetisch verschiedene Formen, sondern lediglich als Modificationen derselben Art.

So hätten wir endlich eine Lösung für den langjährigen Streit über die Natur der sogenannten kleinzelligen Infiltration gefunden. Derselbe ist insofern im Sinne der ursprünglichen Virchow'schen Auffassung entschieden als die Zellen von dem Gewebe selbst geliefert werden. Virchow's Darstellung ist nur darin zu erweitern, dass es sich hier, wie bei der Entzündung nicht nur um Theilungen der fixen Bindegewebszellen handelt, sondern dass der überwiegende Hauptanteil der kleinen Zellen hervorgeht aus einer Rückbildung der faserigen Grundsubstanz zu ähnlichen Verhältnissen, wie wir sie im embryonalen zelligen Zustande sehen.

Wenn wir demnach bei der Carcinomentwickelung den Vorgängen im Bindegewebe im Princip den proliferativen Charakter absprechen, uns dabei aber vergegenwärtigen, dass in allen untersuchten Fällen die Epithelzellen deutliche Merkmale einer energischen Proliferation mit Bildung reichlicher Mitosen zeigten, so gelangen wir damit zu dem Resultat, dass wir die Epithelproliferation als die eigentliche Hauptsache und das Primäre zu betrachten haben, der gegenüber die Vorgänge im Bindegewebe als secundäre Erscheinungen, als Reaction erfolgen. Wir sind zu dieser Schlussfolgerung um so mehr berechtigt, als wir wissen, dass das Bindegewebe in anderen Fällen, z. B. bei Heilungen, bei Entzündungen, ja sogar bei der acuten Phlegmone, zu einer energischen Proliferation mit Bildung reichlicher Kerntheilungsfiguren wohl im Stande ist (vergl. P. Grawitz, „Beitrag zur Theorie der Eiterung“, dies. Arch. Bd. 116 und „Histologische Vorgänge bei der eitrigen Entzündung im Binde- und Fettgewebe“, Bd. 118 mit 3 Tafeln).

Die Vorgänge im Bindegewebe tragen also, wie man sich früher vielfach ausgedrückt hat, einen torpiden Charakter; die Grundsubstanz erwacht zwar zu Zellen, diese können sich auch vermehren, aber diese Vermehrung ist wenig energisch, ein grosser Theil der Zellen geht, kaum erwacht, dauernd zu Grunde, und nur ein Theil, welcher bei dem Vordringen der Krebszellen verschont geblieben ist, erfährt nachher eine Umbildung in das Krebsstroma. Dieses viel umstrittene Stroma ist also nach unserer Darstellung weder das Produkt einer der Epithelwucherung gleichwertigen energischen und excessiven Bindegewebs-

proliferation, noch ist es das von Krebszellen durchwucherte und dabei intact stehen gebliebene Bindegewebe der Organe, das sogenannte präexistirende Bindegewebe, sondern es ist aus diesem durch zwei Umbildungsprozesse hervorgegangen. Der Erwachungsprozess liefert die kleinzellige Infiltration, durch das Einschlummern der erwachten und zum Theil vermehrten Zellen entsteht das Stroma.

Welcher Art die Ursachen sind, die diese Veränderungen im Bindegewebe hervorrufen, lässt sich zur Zeit nur vermuten. Eine Reihe vergleichender Untersuchungen hat bis jetzt ergeben, dass diese Umbildungen der Grundsubstanz nach ihren Ursachen in mindestens 2 grosse Gruppen zu theilen sind. In der einen findet unter erhöhter Saftströmung die Umbildung statt und die neuen Zellen gehen in Vermehrung über (bei Heilung, Hypertrophie und entzündlicher Reizung). Bei der anderen Gruppe wird die Umbildung gewissermaassen durch eine Verarmung der Gewebe an Nährmaterial hervorgebracht (senile und andere Atrophien); im letzteren Falle haben die erwachten Elemente keine weitere Zukunft, sie gehen vielmehr einer schleimigen Umbildung oder einer fettigen Degeneration oder sonstigem Untergang entgegen (s. Hermann Schmidt „Ueber die schlummernden Zellen des Fettgewebes u. s. w.“, dies. Arch.).

Bei den Krebsen beobachten wir oft eine so starke Saftströmung im Binde- und Fettgewebe, dass man schon mit dem freien Auge Tumor, Rubor, Calor, Dolor oder bei Krebsen der Pleura und des Peritonäums reichlichen entzündlichen Erguss constatiren kann. Auch histologisch entsprechen die Vorgänge hier in vielen Beziehungen vollständig denen bei der Entzündung. Ob die Zuströmung der Lymphe dabei lediglich auf einer stärkeren Assimilation¹⁾ durch die üppig wuchernden Krebszellen

¹⁾ Ich denke mir die Beziehungen der Epithelien zu dem Saftstrom der Gewebe so, dass die in Wucherung begriffenen Zellen reichlicheres Ernährungsmaterial aufnehmen, und dass dieser reichlichere Verbrauch, gewissermaassen die lebhafte Anziehung der Lymphe, eine Steigerung der Lymphabscheidung durch die Gefäßzellen nach sich zieht. E. Klebs hat (Deutsche medic. Wochenschr.: „Ueber das Wesen und die Erkennung der Carcinombildung“) die Deutung umgekehrt gegeben, und die Veränderung der Gefäßwände als das Primäre und

beruht, oder ob den letzteren irgend ein chemisch wirkendes Agens anhaftet, welches das Bindegewebe mitsammt seinen Gefässzellen in Reizzustand versetzt, das lasse ich dahingestellt. Jedenfalls ist es die letztere Möglichkeit, welche seit einigen Jahren so viele Untersuchungen über Bacillen oder andere parasitäre Krebserreger zu Wege gebracht hat.

Nothwendig ist diese Annahme einer Reizung des Bindegewebes durch Parasiten aber keineswegs. Der wirklich aktiv wuchernde Theil ist erwiesenemassen das Epithel; diese durch überreichliche Mitosen ausgezeichnete Proliferation ist aber in ihrem Ergebniss so völlig verschieden von den Produkten der Epithelien bei entzündlichen Reizungen, dass man nothwendig auch andere Ursachen dafür annehmen muss, als etwa lediglich nur die bei der gewöhnlichen Entzündung in Betracht kommenden Reize. Bei vielen Krebsen, z. B. bei den oben citirten Fällen von Gallenblasenkrebsen ist es wahrscheinlich, dass die mechanische Reizung, welche die Steine auf die Cylinderzellen der Gallenblase lange Zeit hindurch ausgeübt haben, die Epithelien zur Metaplasie und zur Wucherung angeregt hat; in anderen Fällen sind es chemische Irritationen, wie beim Paraffinkrebs und anderen Carcinomen, aber alle Reize erklären schliesslich nicht, weshalb die wuchernden Epithelien in die Lymphspalten hineindringen, weshalb es nicht bei einer blossen Pachydermie oder Desquamation sein Bewenden hat. Dies wird erst durch das von uns beschriebene Verhalten des Bindegewebes verständlich. Während nehmlich die Epithelien überaus formenreiche Theilungsvorgänge zeigen, findet sich im Bindegewebe, wie beschrieben, nur Umbildung der Grundsubstanz zu Zellen, also eine Reaction, welche auffallend mangelhaft ist im Vergleich zu derjenigen der Epithelien.

Die Krebsgeschwülste sind nun bekanntlich dem höheren Alter vorzugsweise eigenthümlich, also einer Zeit, in welcher Bindegewebe, Fettgewebe, Knorpel, Muskeln und Nerven einer

Wesentliche der Carcinomwucherung hingestellt. Dass ich dieser Anschauung nicht beitreten kann, ergiebt sich daraus, dass ich die Epithelwucherung als das Wichtigste, die Vorgänge im Bindegewebe aber nicht als Wucherung, sondern als blosse Erscheinungen der Umbildung nachgewiesen habe.

Atrophie verfallen. Wir wissen nun durch die Arbeiten des Greifswalder pathologischen Instituts, dass die genannten Gewebe, wenn sie nicht mehr genügend ernährt und atrophisch werden, alsdann von ihrem eigenen Nährmaterial zehren, und dabei eine zellige Umbildung ihrer Grundsubstanz erfahren. Man könnte daher wohl annehmen, dass die in Reizung versetzten stark proliferirenden Krebszellen alles Ernährungsmaterial für sich in Anspruch nehmen, dass sie den anderen Geweben die Lymphe entziehen, und hierdurch das Fett- und Bindegewebe in die Nothwendigkeit versetzen, zu atrophiren, d. h. ihre Membranen der Fettzellverbände und die Fasern in Zellen umzubilden.

Diese Auffassung, welche sich den Gedanken von Franz Boll annähert, erklärt jedenfalls viele Befunde, welche wir über die kleinzelige Infiltration und Verkleinerung der Fettzellverbände mitgetheilt haben, sie lässt die Epithelwucherung bei der Krebsbildung als eine Wirkung lang anhaltender Reizungen erscheinen, und deutet das Vordringen der Epithelien in die Lymphwege als die Folge einer Verarmung des Bindegewebes, einer Atrophie, wobei das schlecht genährte Bindegewebe seine Grundsubstanz umbildet und dem vordringenden Epithel Fasern und Zellen als Nahrung überliefert.

Die im Vorstehenden gegebene Darstellung bietet uns nun auch die Möglichkeit, solche kleinzeligen Infiltrationen, welche nur durch das Erwachen schlummernder Bindegewebsfasern entstanden sind, von solchen zu unterscheiden, bei welchen wesentlich active Proliferation vorliegt, während man bisher alle kleinzeligen Infiltrationen als gleichwertig betrachtet hat.

Wenn also bei einem aktiv proliferirenden intracanaliculären Fibrom der Mamma (im Sinne der Virchow'schen Geschwulstlehre) nebenbei Epithelwucherung entsteht, so entwickeln sich reguläre Drüschenbläschen, weswegen man diese Knoten jetzt gewöhnlich als Mammapaedome bezeichnet; wenn dagegen das Epithel zwar wuchert, das Bindegewebe sich aber wesentlich auf ein Erwachen der Schlummerzellen beschränkt, den Epithelien neue Saftspalten eröffnet, und von ihnen sogar aufgezehrt wird, so entsteht das Carcinom. Franz Boll hat also darin Recht,

dass er beim Krebs eine Schwäche des Bindegewebes vermutete, dieselbe kann von jetzt ab anatomisch nachgewiesen werden.

Es erklärt sich nun auch, weswegen eine gutartige Drüsen geschwulst oft erst nach langem Bestehen krebsig degenerirt, da die Atrophie, welche das Bindegewebe und Fettgewebe im Alter oder bei erschöpfenden Krankheiten erfahren, geeignet ist, diesen Uebergang einzuleiten, gewissermaassen den Damm zu durchbrechen, welchen das normal ernährte Bindegewebe den Epithelzellen entgegenstellt.

Aehnliche Verhältnisse und Vorgänge wie beim Zustandekommen der kleinzelligen Infiltration finden wir auch bei der Entstehung bindegewebiger Kapseln, welche nicht nur bei Krebsen, sondern auch bei anderen Geschwulstarten häufig die Geschwulst einschliessen, und von den Geweben der befallenen Organe trennen. Ueber diese Kapseln sind verschiedenartige Anschauungen laut geworden; man hat sie gewissermaassen als reactive Entzündungen aufgefasst, welche dem Vordringen der Geschwulst einen Damm entgegensetzen könnte. Dass dies nicht immer der Fall ist, hat sich mit besonderer Häufigkeit bei denjenigen Nierengeschwülsten gezeigt, welche ihren Ursprung von abgesprengten Keimen der Nebenniere nehmen. Diese Tumoren lassen fast regelmässig schon mit blossem Auge, besonders deutlich aber mit dem Mikroskop bindegewebige Wucherung zwischen Tumor und Nierengewebe erkennen.

Bisher glaubte man, dass es sich dabei um eine wirkliche Zellentheilung im Bindegewebe handele, während sich auch hier ergeben hat, dass diese Kapseln aus schlummernden Gewebs elementen gebildet werden, die nun in der einen Reihe von Fällen von den andringenden Epithelzellen aufgezehrt werden, während in einer anderen Gruppe nur ein Theil davon schwindet, der andere aber zwischen den Epithelreihen eine Art von Stroma bildet. Wenn man nun die Geschwülste der letzteren Art bei den ächten Drüsen als Adenome, bei den unächten (Schilddrüse, Nebenniere, Hypophysis) als Strumen bezeichnet, so muss man sich doch bewusst bleiben, dass in beiden Fällen die Wucherung lediglich durch die Epithelien bewirkt wird, während das Bindegewebe nur als leidender Theil gewisser-

maassen zeitweilig noch geduldet wird. Ein strenger Unterschied zwischen diesen Adenomen oder Strumen einerseits und den ächten Krebsen ist aber um so weniger zu machen, als in vielen unzweifelhaften Krebsgeschwüsten, namentlich im Rectum, alle Grade der Bindegewebsbeteiligung, d. h. Adenom- und Carcinombilder, neben einander vorkommen.

Die sogenannte Kapsel ist also die Zone des atrophisch gewordenen Parenchyms um die Geschwulst, sie kann durch die Umbildung von Bindegewebe, Fett, Knorpel, Knochen, Muskeln oder Nervensubstanz hervorgegangen sein. Findet hier eine reguläre Wucherung statt, wie bei der Entwicklung der Drüsen, so entstehen Drüsengänge, d. h. Adenom; wird das erwachte Gewebe indessen von den Epithelien verbraucht, so entsteht bei völligem Verbrauch das Bild des *Carcinoma medullare*, bei theilweisem Verbrauch und theilweisem Uebergang der erwachten Zellen in Fasern das *Carcinom. simpl.*, bei völliger Umbildung der Schlummerzellen und Untergang der Epithelien der Skirrus.

Erklärung der Abbildungen¹⁾.

Tafel II.

Fig. 1. Schnitt aus der Grenze eines *Carcinoma mammae*, welches von links her in die Fettkörper eines Fettkläppchens hineinwuchert. Die epithelialen Zellen des Krebses E bilden bei A einen drüsähnlichen Alveolus, bei S wachsen sie in den weit eröffneten Saftspalten von Lymphe umspült. Die Fettkörper F sind stellenweise von kernloser Membran umgeben, bei Sk treten in diesen schlummernde Kerne hervor, welche bei Sz zu Zellen ausgebildet sind. Mehrere Fettzellenverbände haben bei der Umbildung in einzelne Zellen ihr Fett theilweise aufgezehrt; nahe dem Alveolus sind ebenfalls kleine Fettkörper vorhanden, hier scheint die Fettkugel aber nicht zum Aufbau der Membranzellen verbraucht zu sein; vielleicht haben die Krebszellen davon etwas assimiliert. Bei B geben die aus den Fettzell-

¹⁾ Die Bezeichnungen der verschiedenen Bindegewebskerne als EK, c, L sind gewählt worden, um eine Uebereinstimmung mit den Tafeln 4 bis 6 im 118. Bande dieses Archivs herbeizuführen, wo P. Grawitz die Uebergänge der endothelartigen Kerne in den vielkernigen Leukocytentypus bei der eitrigen Schmelzung abgebildet hat. Unsere Fig. 2 FL liefert dazu eine Ergänzung.

verbänden oder Fettkörpern losgelösten Zellen in Bindegewebsfasern über, und stellen das Krebsstroma dar.

Fig. 2. Krebs aus der Haut der Nase. Die grossen platten Epithelien E erfüllen die erweiterten, und nur von Zellen, nicht mehr von Fasern begrenzten Saftkanäle. In dem benachbarten Bindegewebe sieht man in deutlichster Weise die Erweiterung der Saftspalten S, das Auftauchen von Kernen vom Typus der Endothelien EK, vom Typus der jungen Bindegewebsszellen c und vom Typus der mehrkernigen Leukocyten L, sowohl an den Fasern F, als auch innerhalb derselben. Bei FL ist ein aus einer Faser entstandener Leukocytenkern im Zusammenhang dargestellt. Bei ZV ist ein Zellenverband abgebildet, eine Riesenzelle, welche aus dem Zusammenfließen von Epithelien und Bindegewebsszellen (Leukocytenkerne) entstanden ist.

Fig. 3. Schnitt aus demselben Carcinoma mammae, von welchem Fig. 1 entnommen ist. Hier sieht man das Vordringen der ersten Epithelzellen E des Krebses in die erweiterten Saftspalten von derben Fasziengewebe. Breite homogene Züge von derben kernlosen Bindegewebsfasern F werden in der Längsrichtung zerklüftet durch Saftspalten S mannichfachster Weite. Innerhalb der Saftspalten Kerne Sk vom Endotheltypus hervor, in der Nachbarschaft der weitesten Spalten, z. B. bei den Krebszellen sind auch schon Faserkerne Fk aufgetaucht. Bei V finden sich Vacuolen, eine unregelmässige Umbildung der Grundsubstanz, bei welcher Andeutungen von Chromatinsubstanz erkennbar sind, aber keine Zellen zu Stande kommen. Bei M ist eine mucinhaltige Grundsubstanz entstanden, eine Metaplasie erwachsener Bindegewebsszellen in Schleimgewebe.
