

## VIII.

**Das Krebsstroma und die Grawitz'sche Theorie der Schlummerzellen.**

Von Dr. David Hanseemann,

anatomischem Assistenten am Pathologischen Institut und Privatdocenten an der Universität zu Berlin.

Im 129. Bande dieses Archives hat Heidemann (S. 77. Ueber Entstehung und Bedeutung der kleinzelligen Infiltration bei Carcinomen) im Anschluss an die Grawitz'sche Lehre von den Schlummerzellen über das Krebsstroma wichtige Mittheilungen gemacht. Nach der Anschauung desselben entsteht das Krebsstroma und die kleinzellige Infiltration in demselben nicht durch Wucherung der vorhandenen Bindegewebszellen, oder durch Einwanderung von weissen Blutkörperchen, sondern durch Aufwachen von im Bindegewebe nicht sichtbaren Zellen und durch Umlagerung derselben. Da diese Mittheilung einen Punkt betrifft, den ich seit mehreren Jahren mit Interesse verfolge, so steht mir ein grosses Material zur Verfügung, dass mit Bezug auf diese Frage aufs Neue zu untersuchen war. Während durch Virchow's Untersuchungen (dieses Archiv Bd. 1 S. 94) das Stroma als Matrix für die Carcinomzellen in den Vordergrund gedrängt wurde, so gerieth es fast ganz in Vergessenheit, nachdem die Ableitung der Carcinomzellen von den Epithelien erwiesen waren, und nur Boll (das Princip des Wachstums) schenkte demselben noch einmal ein etwas eingehenderes Interesse. Durch die Arbeit von Heidemann ist aber die Bedeutung des Stromas wieder hervorgesucht worden, nicht sowohl für die Carcinome, als vielmehr für das Leben und Wesen der Bindegewebszellen überhaupt. Die Arbeit Heidemann's steht in enger Beziehung zu den Arbeiten von Grawitz und seiner Schüler über die Entzündung und die Schlummerzellen, und wenn man sich mit den Heidemann'schen Ansichten abfinden will, so muss man nothwendig auf jene anderen Arbeiten ein-

gehen, die mit dem Aufsatz von Grawitz über die Entzündung (dieses Archiv Bd. 118 S. 73) beginnen und ihren Abschluss in dem soeben erscheinenden „Atlas der Gewebelehre“ finden.

Der nachfolgenden Mittheilung liegt ein Material von über 100 Carcinomen, gegen 60 gutartigen Geschwülsten und zahlreichen anderen Affectionen, die gelegentlich erwähnt werden sollen, zu Grunde, sie ist also nicht „am Schreibtisch concipirt“ (Atlas S. 15) sondern durch intensives Studium am Mikroskop.

Was nun das Krebsstroma betrifft, so glaube ich mit allen Forschern darin übereinzustimmen, dass sich dasselbe aus dem in loco befindlichen Bindegewebe entwickelt, sowohl im Primärtumor, als auch in den Metastasen, und dass es nicht etwa in den Metastasen durch Embolie aus dem Primärtumor mit verschleppt wurde. Ich wenigstens habe in frischen Krebszellenembolien niemals Bindegewebe entdeckt, und wenn es sonst noch eines Beweises hierfür bedarf, so werde ich später darauf zurückkommen. Im einzelnen Falle aber verhält sich das Stroma der Carcinome ausserordentlich verschieden, wie das ja auch allgemein bekannt ist, und zwar stimmt dasselbe in den Metastasen durchaus nicht mit dem des Primärtumors überein. Vielmehr ist die Beschaffenheit von einer Reihe von Factoren abhängig, die sich einigermassen definiren lassen.

In erster Linie ist das Organ, in der sich die Geschwulst entwickelt, für die Form des Stromas maassgebend. So bildet derselbe Krebs ein anderes Stroma in der Leber, als in den Lymphdrüsen, auf der Pleura, in den Lungen, in der Niere u. s. w. Ferner sind wichtig eine Reihe von Erkrankungen, die in dem Stroma auftreten können und deren Ursache zum Theil in dem Zustand der Carcinomzellen selbst zu suchen ist. Dahin gehören die verschiedenen Formen der entzündlichen Infiltration, der colloiden, hyalinen oder fettigen Metamorphose u. s. w. Endlich ist ein Einfluss nicht zu verkennen, der von der Art der Carcinomzellen selbst ausgeht, denn es giebt unzweifelhaft Carcinome, die sowohl in ihrem Primärtumor, als auch in ihren sämtlichen Metastasen ein breites und massiges Stroma aufweisen, selbst schon in den jüngsten Knoten, während andere, vielleicht sogar von demselben Organ ausgegangene Carcinome durchweg überraschend wenig Stroma zeigen. Ob hierin eine

Gewebusbildung anregende Eigenschaft gewisser Carcinomzellen zu sehen ist, oder irgend eine andere Ursache vorliegt, wollen wir vorläufig dahingestellt sein lassen.

Nun wäre es durchaus irrig, wenn man annehmen wollte, dass jedes Carcinomstroma, oder das Bindegewebe in der Umgebung eines Carcinoms das Bild einer zelligen Infiltration darböte. Heidemann spricht zwar eine solche Ansicht nicht direct aus, aber dadurch, dass er nur Carcinome mit solcher Infiltration anführt, könnte man leicht auf den Gedanken kommen, er hielte eine solche Infiltration für eine *Conditio sine qua non* bei den Carcinomen. Ebenso, wie diese zellige Infiltration bei zahlreichen Formen durchaus gutartiger Tumoren gefunden wird, so kann sie auch bei Carcinomen durchaus fehlen.

Bei Carcinomen mit spärlichem Stroma und ohne zellige Infiltration in der Umgebung oder im Stroma liegen die Verhältnisse folgendermaassen: In fibrillärem Bindegewebe liegen die Carcinomzellen, gewöhnlich in Gruppen, ohne eine feste Vereinigung untereinander einzugehen, oder sich zu typischen epithelialen Gebilden zusammenzusetzen, in den Lymphspalten, die erweitert sind, je nach der Zahl der in ihnen gelegenen Carcinomzellen. Das Bindegewebe ist dabei so zellarm, wie gewöhnliches normales Bindegewebe. Zuweilen verlaufen Züge von Fibrillen oder elastischen Fasern bis an einen Haufen von Carcinomzellen und hören hier prompt auf, wie abgeschnitten. Ganz gleich sind die Verhältnisse in glatter Musculatur. Auch hier werden die Muskelfasern durch die Krebszellen auseinandergedrängt, indem sich diese einzeln, in Reihen, oder in ganzen Haufen zwischen sie drängen. Auch die Muskelfasern hören oft plötzlich an einem Krebszellenhaufen auf, oder man findet in einer grösseren Gruppe von Carcinomzellen einige Reste von Muskelfasern. Die Kerne derselben erscheinen wie diejenigen normaler glatter Musculatur. — In den Lymphdrüsen liegen die Zellen solcher Carcinome in dem unveränderten und höchstens auseinandergedrängten Lymphdrüsenstroma, jenem so viel beschriebenen bekannten fein reticulären Gewebe. Die Lymphblasten sind an den Stellen, wo Carcinomzellen in den Maschen liegen, verschwunden. Auch hier sind in solchen Fällen die Zellen und Kerne des Stromas unverändert. — Im Fettgewebe findet man

die Räume für die Fetttropfen stark verkleinert, die Interstitien von Krebszellen ausgefüllt. Auch die äussersten Vorposten der Zellen an den Grenzen des normalen Fettgewebes sind in solchen Fällen schon deutliche Carcinomzellen, die mit denen in dem übrigen Tumor vollständig übereinstimmen. Wo sich an den Fettzellen Kerne zeigen, entsprechen dieselben genau dem, was man am gewöhnlichen Fettgewebe zu sehen gewohnt ist. — In parenchymatösen Organen, z. B. der Leber und den Nieren, liegen die Verhältnisse ähnlich wie in den Lymphdrüsen und dasselbe gilt auch von der Milz und vom Knochenmark. Von der Leber ist noch Einiges besonders zu bemerken. An den Stellen, wo der Tumor die Leberzellreihen senkrecht zu ihrer Richtung trifft, sind dieselben zu platten, spindelförmigen Gebilden comprimirt, die an der Art ihres Protoplasmas oder an Pigmentschollen manchmal noch tief im Innern des Tumors zu erkennen sind. Die Tumorzellen sind dann coulissenartig zwischen die atrophischen Leberzellreihen geschoben. An den Stellen, wo der Tumor die Zellen parallel zu ihrer Richtung trifft, stehen sich Carcinomzellen gegen Leberzellen dicht gegenüber, so dass die Leberzellen durch die Carcinomzellen manchmal halbmondförmig ausgehöhlt sind. Ueberall geht das Stroma der Leber unverändert in die Geschwulst über und erleidet nur nach dem Centrum derselben zu zuweilen eine hyaline oder sonstige Degeneration, es besteht aber keinerlei Kernvermehrung in demselben.

Diese Schilderung passt natürlich nur für den kleineren Theil von Carcinomen, findet sich aber doch häufiger als man vielleicht annehmen möchte. In solchen Fällen, wo jede Kernveränderung, oder Vermehrung im Stroma fehlt, findet man keinerlei mitotische Vorgänge und es fehlt jede Beziehung zu den Angaben Heidemann's, der auf diese Form des Krebsstromas gar nicht eingegangen ist.

Wir kommen jetzt zu denjenigen Carcinomen, die ein offenbar neugebildetes Stroma besitzen, das mehr oder weniger Zell- bzw. kernreich und jedenfalls kernreicher, als das Bindegewebe des normalen betreffenden Organes ist. In einem solchen Stroma finde ich, soweit dasselbe rein bindegewebiger Natur ist und nicht Reste von Musculatur, Fettgewebe, Knochen, Knorpel u. s. w.

enthält viererlei Zellen: erstens solche, die langspindelförmig oder verästelt sind und längliche bläschenförmige oder compacte Kerne besitzen. Die Kerne zeigen häufig an einer Seite eine kleine Einbuchtung und in ihr sieht man bei geeigneter Fixirung ein oder zwei Centrosomen mit Attractionssphären (vgl. meinen Aufsatz im Anatomischen Anzeiger 1893 No. 233 S. 57). Zwischen ihnen finden sich zuweilen solche, deren Protoplasma mit Anilinfarben, zuweilen auch mit Hämatoxylin tingirbaren Granula angefüllt sind, die Mastzellen Ehrlich's. Das sind diejenigen Zellen, die man wohl einfach als Bindegewebszellen bezeichnen kann. Zweitens sieht man Zellen mit mehr oder weniger granulirtem Protoplasma, grossem abgeplattetem Zellleib und bläschenförmigen Kernen. Diese liegen an den Wandungen der Saftkanälchen und dürften wohl als Endothelien der Lymphspalten aufzufassen sein. Dann finden sich kleine runde Zellen mit spärlichem Protoplasma und kleinem runden, stark tingirbarem Kern, die man bisher als Lymphocyten bezeichnete und die in ihrer Form, Grösse und Verhalten gegen Farbstoffe mit den Lymphocyten in Lymphfollikeln genau übereinstimmen. Endlich sieht man kleine runde Zellen mit intensiv färbbarem gelappten oder vielfachen Kern und spärlichem Protoplasma, das entweder klar und wenig sichtbar ist, oder eosinophile Granula enthält. Diese pflegte man stets als Leukocyten zu bezeichnen.

Diese 4 Zellarten können in verschiedenem quantitativem Verhältniss zu einander auftreten. Entweder in einem dem normalen Bindegewebe des betr. Organes analogen Stroma befinden sich mehr oder weniger Lymphocyten oder verschiedene Formen von Leukocyten, oder das Stroma ist gegenüber dem Stroma des Mutterorganes reich an Bindegewebs- und Endothelzellen und es fehlt darin die kleinzellige Infiltration, oder sie ist mehr oder weniger vorhanden und besteht aus Lymphocyten oder Leukocyten oder aus beiden. Wenn eine kleinzellige Infiltration des Stromas vorhanden ist und dieselbe ist nicht so diffus durch das ganze Gewebe vertheilt, dass man ihren Ausgangspunkt noch an einzelnen Heerden erkennen kann, so findet man stets, dass sich diese an einzelne Gefässe anschliesst und man findet dann auch stets in diesen Gefässen und denen der

Nachbarschaft Zellen von demselben Charakter, sei es der Lymphocyten, oder der Leukocyten, oder beider.

Wenn man diese Schilderung mit den Befunden Heide-  
mann's vergleicht, so ist wohl kein Zweifel, dass uns im Grossen  
und Ganzen die gleichen Bilder vorgelegen haben, obgleich es  
nicht ganz leicht ist, das aus den Heidemann'schen Schilde-  
rungen zu ersehen. Denn er bleibt selten bei der einfachen  
Beschreibung der Dinge, wie sie sich darstellen, sondern er ver-  
setzt Alles sofort in eine Bewegung. Die starke Vergrösserung  
belehrt ihn, dass ein Erwachen von schlummernden Bindegewebs-  
elementen stattgefunden hat (S. 83). Die Schlummerzellen  
wandeln sich in Saftkanälchen um (S. 85), es wird also aus  
einem Körper ein Loch. Auf Seite 102 behauptet er, dass er  
die Umbildung der Zellen aus der bindegewebigen Grundsubstanz  
direct beweisen könne, was doch nur der Fall wäre, wenn er  
die Veränderung unter dem Mikroskop als Vorgang gesehen  
hätte, nicht aber aus sogenannten Uebergangsbildern erschlossen  
hätte. Geradezu verblüffend aber ist seine Angabe auf S. 104:  
„Bei den Krebsen beobachten wir oft eine so starke Saft-  
strömung im Binde- und Fettgewebe, dass man schon mit  
dem freien Auge Tumor, Rubor, Calor, Dolor constatiren  
kann“. Das hätte Grawitz seinem Schüler, dessen Arbeit er  
doch offenbar gelesen und gut geheissen hat, nicht durchgehen  
lassen sollen. Ich würde ihn auch gar nicht dafür verantwort-  
lich machen, wenn er nicht in seinen eigenen Arbeiten ziem-  
lich freigebig mit der Beobachtung von Bewegungen umge-  
gangen wäre. Das tritt besonders in seiner Arbeit im 127. Bande  
dieses Archivs hervor, wo z. B. auf Seite 105 fast immer Aus-  
drücke der Bewegung (es entsteht, es wird, es löst sich auf  
u. s. w.) gebraucht sind. Ja die Anschauung, dass die Zellen  
sich in kernlose Spalten umwandeln, rührt sogar direct von ihm  
her (S. 115). Wenn man nun die Beschreibungen von all' die-  
sen Dingen entkleidet, so kommt dasselbe zum Vorschein, was  
ich oben skizzirt habe und was wohl zum grössten Theil Dingen  
entspricht, die vielfach gesehen und den meisten Beobachtern  
bekannt sein dürften. Aber gerade in dieser Umkleidung liegt  
der Unterschied, sie enthält bereits die Deutung der Befunde  
und in dieser Deutung kann man sich auf ganz verschiedene

Standpunkte stellen. Wenn man die Sache ganz nüchtern auffasst, so haben Grawitz und seine Schüler, das was sie beschreiben nicht gesehen, sondern geschlossen. Sie haben nirgends das Aufwachen und das Mobilwerden von Zellen beobachtet, sondern sie haben es aus Uebergangsbildern construirt. Es ist wichtig das festzustellen gegenüber der ausserordentlichen Bestimmtheit, mit der die Behauptungen an vielen Stellen hervortreten.

Wenn ich oben sagte, dass unsere Befunde im Grossen und Ganzen übereinstimmen, so ist hier eine Ausnahme zu machen, die allerdings von hervorragender Wichtigkeit ist. Diese beruht nemlich auf dem Befunde von Kerntheilungsfiguren im Stroma der Geschwülste. Diese findet Heidemann nur in einem Falle (S. 85) in einem Uteruscarcinom und hier auch nur ganz vereinzelt. In allen seinen übrigen Fällen vermisst er sie im Stroma vollständig. Und dass auf diesen negativen Befund ein ganz besonderer Werth gelegt wird, geht aus der Stelle (S. 93) hervor: „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“.

Dem gegenüber muss ich hervorheben, dass ich bei jedem geeignet präparirten Carcinom, dessen Stroma eine wirkliche Zellvermehrung gegenüber dem Mutterorgan aufwies, in diesem Stroma Mitosen gefunden habe, manchmal sogar in erheblicher Zahl.

Wodurch kann nun diese Differenz entstanden sein? Einmal kann Heidemann das Missgeschick getroffen haben, dass die Zellen gerade zu der Zeit, als er die Fixirung vornahm, sich nicht theilten. So leicht dies bei der geringen Zahl von Fällen, die er untersuchte, möglich wäre, so sehe ich doch darin nicht den Hauptgrund. Von grossem Einfluss ist die Präparationsmethode und wenn auch von Heidemann und Grawitz angegeben wird, dass die Organe „unmittelbar“ in die Fixirungsflüssigkeiten gelangt seien, so scheinen sie es damit doch nicht so sehr genau genommen zu haben. Denn Heidemann sagt

(S. 80): „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.“ Nun weiss ich nicht, wie weit die chirurgische Klinik in Greifswald von dem pathologischen Institut entfernt liegt, aber selbst, wenn sie Thür an Thür liegen, so ist der Transport doch sicherlich nicht vor Beendigung der Operation erfolgt. Früher kann der Chirurg nichts schicken, dazu hat er gar nicht die Zeit und Aufmerksamkeit übrig, die er allein dem Patienten zuwenden muss. Es ist also mindestens  $\frac{1}{4}$  Stunde vergangen, bis die Stücke in die Fixirungsflüssigkeit kamen. In dieser Zeit aber kühlen sich kleinere Organtheile schon erheblich ab und die Leichenerscheinungen beginnen. Grawitz sagt (dieses Archiv Bd. 127 S. 116): „Die Stücke sind dem subcutanen Fettgewebe des wenige Stunden vorher gestorbenen Kindes in noch lebenswarmem Zustande entnommen“. Wie kann selbst wenige Stunden nach dem Tode das subcutane Fettgewebe eines 4monatlichen Kindes noch lebenswarm sein? Man sieht also, dass man es mit den Ausdrücken „unmittelbar“ und „lebenswarm“ der Autoren nicht so streng nehmen darf. Will man wirklich lebenswarme und lebensfrische Organe fixiren, so muss man sich selbst neben den Chirurgen stellen und ihm die Dinge aus der Hand nehmen, um sie ohne Verzug in die bereitstehende Fixirungsflüssigkeit zu bringen. Das ist aber absolut nothwendig, wenn man in Bezug auf Mitosen nach allen Richtungen hin gesichert sein will. Ich habe mehr als einmal zu meinem Schaden beobachtet, dass die Mitosen nicht mehr tadellos waren, wenn bei der Operation langdauernde Unterbindungen nothwendig waren, ehe das Object vom Körper gelöst war. Es ist ja beim Warmblüter keine Gefahr, dass die Mitosen noch nach dem Tode, wie bei den Kaltblütern ablaufen, das giebt es meiner Erfahrung nach nur ausnahmsweise. Auch halten sich die Mitosen in Epithelien, in saftreichen Parenchymzellen und speciell denen der Carcinome ganz ausgezeichnet und sind oft 24, ja 48 Stunden nach dem Tode noch deutlich zu sehen und als Mitosen sicher zu erkennen, denn wenn auch das Chromatin verklumpt, oder sich theilweise löst, so bleibt doch die achromatische Spindel oft in der erstaunlichsten Schönheit



erhalten Anders ist es aber mit den kleineren Bindegewebsmitosen und mit den ganz kleinen der Lymphocyten, diese zerfallen sehr schnell, oder sie schrumpfen und sind dann von fragmentirten Kernen kaum oder gar nicht zu unterscheiden und entgehen der Beobachtung. Das tritt ungemein schnell ein, wie ich experimentell festgestellt habe. Nun besteht aber überhaupt, wie ich glaube, leicht eine falsche Vorstellung über die Zahl der Zelltheilungsbilder, die man in lebhaft proliferirenden Geweben findet. Man ist geneigt hier mehr zu erwarten, als in Wirklichkeit vorhanden ist. Betrachtet man z. B. die Epidermis und zwar von einer Stelle, wo sie stark abgenutzt wird, z. B. an den Fusssohlen, oder den Handtellern, so ist man überrascht, wie wenig Mitosen man hier findet. Manchmal sucht man in einer ganzen Reihe von Schnitten vergebens danach, dann findet man wieder Gruppen von 4 bis 5 Karyokinesen zusammen. Ganz besonders aber fällt die geringe Zahl der Mitosen in den Bindegeweben auf, selbst wenn nachweislich eine erhebliche Zellneubildung vorhanden ist. Darauf habe ich an anderer Stelle (Studien über Specificität u. s. w. der Zellen. Berlin 1893) schon hingewiesen und dort (S. 30) die Ansicht vertreten, dass die Bindegewebsmitosen schneller ablaufen und eine längere Ruhepause haben, als die Mitosen der Epidermis oder sonstiger Epithelien. Dieser Unterschied tritt z. B. stark hervor im Granulationsgewebe, das in kurzer Zeit entsteht, auch in Tuberkeln, bei interstitiellen Wucherungen in der Leber, der Niere u. s. w. Man vermisst niemals Mitosen, aber sie sind auffallend spärlich vorhanden. Ganz besonders aber ist das der Fall, wo sich das neugebildete Bindegewebe sofort zu einem Dauergewebe ordnet, z. B. in Fibromen. Untersucht man Fibroadenome der Mamma, so sind Bindegewebsmitosen darin so selten, dass man viele Schnitte durchmustern muss, bis man solche auffindet. Dasselbe gilt von Nasenpolypen, selbst von solchen, die in verhältnissmässig kurzer Zeit entstanden sind. Hier wird sich kaum die Ansicht verfechten lassen, dass es sich nur um die Erweckung schlummernder oder unsichtbarer Zellen handle, sondern man muss annehmen, dass dieselben aus dem vorhandenen Gewebe durch Proliferation sich entwickelt haben. Und doch sind Mitosen

überaus selten. Bei Carcinomen ist die geringe Zahl der Mitosen im Bindegewebe schon von Hauser (Münchener Med. Wochenschrift Bd. 35, No. 12, S. 98) hervorgehoben worden und er hat daraus den Schluss gezogen, dass bei der Entwicklung der Krebse dem Parenchym der Löwenantheil zukomme, was man gewiss bestätigen kann. Aber auch er vermisst, ebenso wie ich, die Mitosen im Stroma der Carcinome nicht, soweit überhaupt Stroma neugebildet wird.

Nun kommt aber noch ein Punkt hinzu, der besonders gegen die Heidemann - Grawitz'schen Anschauungen von der Erweckung der Zellen spricht und dieser ergibt sich aus der Specificität der Mitosen in den verschiedenen Geweben, wie ich ihn beschrieben habe. Untersucht man Carcinome mit vorzugsweise rein bindegewebigem Stroma, ohne sogenannte kleinzellige Infiltration, so findet man nur Mitosen vom Bindegewebs- und Endotheltypus, wie ich a. a. O. in Figg. 6, 15, 24, 33, 45, 54 und 63 wiedergegeben habe. Ist jedoch eine starke Vermehrung der lymphoiden einkernigen Zellen vorhanden, so sieht man jene kleinen Mitosen, die so charakteristisch für die Lymphocyten sind, und die sich sowohl in jedem lymphoiden Gewebe, als auch zuweilen frei in den Gefässen finden. Diese Beobachtung spricht ganz entschieden gegen die Grawitz'sche Anschauung, von dem Uebergang der aufgeweckten Bindegewebszellen zu den einkernigen Lymphocyten. Und nicht nur in Carcinomen ist das der Fall, sondern überall, wo diese zwei Zellformen neben einander auftreten, so z. B. beim Lupus, bei ächten Tuberkeln, bei der chronischen Dermatitis, im Granulationsgewebe, in fibrösen Warzen, Condylomen u. s. w.

In allen diesen Fällen ist also die Vermehrung der Zellen durch den Befund von Mitosen reichlich erklärt und es liegt keinerlei Nothwendigkeit vor, nach einer neuen Entstehungsweise der Zellen zu forschen. Trotzdem habe ich die verschiedensten Gewebe auf die Angaben von Grawitz und seinen Schülern untersucht, so weit diese Gewebe mit Carcinomzellen in Berührung kamen. Das Bindegewebe habe ich bereits ausführlich besprochen. An der Musculatur, weder der glatten noch der gestreiften, noch der des Herzens ist es mir möglich gewesen irgend etwas zu finden, was für die Grawitz'schen Anschauungen spräche. Es ist ja bekannt, dass unter den verschiedensten Ver-

hältnissen eine Kernvermehrung in der Musculatur beobachtet wird, das sahen z. B. Nauwerck (Ziegler's Beiträge. II. 1888) und viele Andere bei der Regeneration, Erb (Thomson'sche Krankheit. Leipzig 1886) und ich (dieses Archiv Bd. 117. S. 600) bei der Thomson'schen Krankheit. Und überall wurde dieser Befund auf eine directe Theilung der Kerne bezogen, die nach der reihenweisen Anordnung und der Lage derselben zu einander sehr wahrscheinlich ist. Eine Auflösung in Fasern jedoch oder, wie sich Grawitz ausdrückt, in musculäres Bindegewebe deutete stets auf einen degenerativen Vorgang. Beim Carcinom nun habe ich die Kernvermehrung in der Musculatur überaus selten, die Zerkleinerung fast niemals gesehen. Die Musculatur verschwindet vielmehr einfach, ohne dass man eine besondere Veränderung an ihr wahrnimmt, auch nicht am zerzupften frischen Material: Die Substanz wird resorbirt, ohne dass die Bilder darauf hindeuteten, wie das geschehe. Betrachten wir weiter das Vordringen des Carcinomgewebes in Fettgewebe, so wurde schon oben angeführt, dass dies entweder mit oder ohne Infiltrationswall geschehen kann. Fehlt dieser, so sind die vordersten Zellen zwischen den Fetträumen als Carcinomzellen deutlich erkennbar, an ihren Kernen und an ihrem Protoplasma, endlich an ihren Mitosen, falls solche zufällig vorhanden sind. Die Zellen drängen gerade so, wie in jedem anderen Gewebe die Fetträume aus einander und verringern ihr Volumen. Dasselbe geschieht, wenn ein Infiltrationswall sich vor die Carcinomzellen legt und derselbe trägt fast stets den lymphoiden Charakter. Auch hierbei werden die Fetträume verkleinert und aus einander gedrängt, wie es Schmidt sehr richtig beschreibt (dieses Arch. Bd. 128. S. 58), der aber dann daraus schliesst, dass diese Zellen aus den Fettzellverbänden entstanden seien durch Aufwachen der unsichtbaren Zellen. Dasselbe Bild entsteht aber auch, wenn man zelliges Material in das Fettgewebe injicirt. Wenn man z. B. bei einem Hund mit Terpenthinöl einen Abscess erzeugt nach der Grawitz'schen Angabe, dann den Eiter aspirirt mit einer Spritze und einem anderen Hunde unter die Haut spritzt, so kann man genau dieselben Bilder herstellen, die Schmidt von der Entzündung des Fettgewebes beschreibt. Extirpirt man das Fettgewebe dieses zweiten Hundes, wenige Minuten nach der In-

jection, so können nicht wohl die Zellen der Fettzellverbände schon aufgewacht sein und doch sind die Zwischenräume der Fettzellen erweitert durch zelliges Material, dem Eiter, die Fettzellen selbst stark verkleinert, wie es Schmidt beschreibt und auf seiner Fig. 3 ähnlich abbildet, ebenso wie Heidemann in Fig. 1.

Was also die verschiedenen Formen der Binde substanzzellen betrifft, so sind wir nicht im Stande, den Grawitz'schen Anschauungen uns anzuschliessen, obgleich wohl aus Allem hervorgeht, dass dieselben Bilder sowohl Grawitz, als mir vorgelegen haben.

Nun bliebe also noch die Frage zu erörtern, woher die Zellen stammen mit fragmentirten Kernen und spärlichem Protoplasma, die man bisher als Leukocyten zu bezeichnen pflegte. Grawitz schliesst aus Uebergangsbildern, dass ein grosser, oder vielleicht der grösste Theil dieser Zellen aus fixen Gewebszellen hervorgegangen sind. Einen Versuch, dies zu beweisen, finde ich eigentlich nur in seiner Arbeit über die Entzündung (dieses Archiv Bd. 118. S. 79), an allen übrigen Stellen, auch in den Arbeiten seiner Schüler findet man nur den Hinweis, dass die betreffenden Zellen den Eiterkörperchen vollkommen gleichen, bei genauerer Betrachtung sich aber als mobil gewordene Bindegewebszellen darstellen. Schmidt (Bd. 128. S. 76) gesteht geradezu: „Freilich kann man es denselben nicht allemal ansehen, ob sie wirkliche Leukocyten oder Zerfallsprodukte anderer Kerne bzw. Zellen sind, ich lasse es daher bei manchen dahingestellt.“ Eine kurze Beschreibung findet sich dann noch im 127. Bande S. 113: „Bei anderen Zellen ist umgekehrt der granulierte Zellenleib noch erhalten, aber der Kern geht bereits in Zerklüftung über; endlich werden sowohl die Zellen hell, als auch zerfällt der Kern zu denselben Formen, wie ihn die polynucleären Leukocyten enthalten, und das Eiterkörperchen ist fertig.“ Heidemann (a. a. O. S. 92) führt dann auch noch ihre Lage „innerhalb des Bindegewebes und den directen Zusammenhang mit Fasern“ als beweisend an. Viele andere Stellen besagen dasselbe.

Aus alledem geht hervor, dass fixe Zellen mobil werden und dass ihre Kerne sich in einen fragmentirten Zustand umwandeln können. Das sind längst bekannte Thatsachen, denen

man nicht nur im Bindegewebe, sondern auch bei den Epithelien begegnet. Wir wissen von der Wanderungsfähigkeit der Geschwulstzellen, eine Kenntniss zu der Grawitz selbst in seiner Dissertation beigetragen hat. Wenn zwischen die in das Unterhautgewebe eingeeilten Fremdkörper Bindegewebszellen hineinwuchern, so ist dies doch nur so zu denken, dass dieselben durch eine Ortsbewegung, die nicht nur passiver Natur ist, geschehen kann. Dass sich also solche Zellen dem Eiter beimischen, ist wohl ganz selbstverständlich und soll in keiner Weise geleugnet werden. Was man aber in den Arbeiten von Grawitz und seinen Schülern vermisst, das ist der Beweis von der Umwandlung solcher Zellen in Leukocyten. Beobachtet wurde von ihnen doch factisch nur das Nebeneinandervorkommen von solchen mobil gewordenen Gewebszellen und leukocytegleichen Zellen. Eine Umwandlung der einen in die anderen muss als eine ganz willkürliche Annahme angesehen werden, für die jeder Beweis fehlt. Es tritt das um so mehr hervor an den Stellen, wo wirklich von wandernden Leukocyten gesprochen wird, wie z. B. in Bd. 127 S. 109: „Diese Zone der beginnenden eitrigen Schmelzung kann gewiss leicht den Eindruck hervorrufen, als sei zwischen dem noch deutlich erhaltenen Gewebe mit den a. a. O. abgebildeten grossen unverkennbaren Gewebszellen und dem freien Eiter mit seinen aufgelösten Zellen ein Wall dichtgelagerter mehrkerniger Leukocyten vorhanden, wenn man die Uebergänge der einkernigen Gewebszellen zu vielkernigen ausser Acht lässt, sie ist aber scharf zu unterscheiden von den vielfach in diesen Präparaten vorhandenen Abschnitten, an welchen in der That reichliche Leukocyten in die Aetzbezirke vorgedrungen sind, und kleine Gefässe in deren Nähe vollkommen dicht erfüllen.“ Warum es das eine Mal ausgewanderte Leukocyten und das andere Mal nicht sein sollen, geht aber weder aus der Beschreibung noch aus den Abbildungen hervor.

Was nun die Bilder in Carcinomen betrifft, so liegt für mich keinerlei Veranlassung vor, die leukocytegleichen Zellen für etwas anderes zu halten als für ausgewanderte Leukocyten, um so mehr, da an allen Stellen, wo dieselben in grösserer Zahl vorhanden sind, auch die Gefässe mehr oder weniger davon erfüllt sind. Bindegewebszellen mit fragmentirten Kernen finden

sich ja auch hier häufig, aber sie lassen sich von Leukocyten leicht unterscheiden, und einen Uebergang der einen in die anderen anzunehmen ist weder durch den morphologischen Befund noch durch ein Erklärungsbedürfniss für die vorhandenen Zellen geboten.

So wäre denn die Zellvermehrung im Krebsstroma durch den Befund von Mitosen und die sehr wahrscheinliche Auswanderung von Leukocyten reichlich erklärt und es bliebe nur noch übrig zu untersuchen, ob sich sonst irgend welche Anhaltspunkte für ein Aufwachen angeblich schlummernder Zellen aus diesen Betrachtungen gewinnen lassen.

Bevor ich darauf eingehe, muss ich mich mit Grawitz über einige principiellen Punkte auseinander setzen. Bekanntlich hat Stricker die Entstehung von Zellen aus der zellfreien Intercellularsubstanz behauptet und er geht so weit, den Satz *omnis cellula e cellula direct* zu leugnen (Vorles. über allgem. Pathologie. S. 835). Da er nun nicht *direct* in die Humoralpathologie zurückverfallen will, so erklärt er die Zwischensubstanz für eine lebende Materie und sagt: „Zellen können aus jedem Antheil der lebenden Materie entstehen, also aus Zellen und aus Zwischensubstanz.“ Ganz ähnlich äussert sich Grawitz, aber er geht noch etwas weiter, indem er sagt (Langenbeck's Archiv Bd. 44. S. 9): „In der Grundsubstanz schlummern die Molecüle von Kern- und Zellensubstanz, aber in welcher Anordnung sie wieder zum Vorschein kommen, das ist so wechselnd, wie etwa die Form und Gestalt von Krystallen wechselnd ist, welche aus einer Zuckerlösung oder einer Mutterlauge auskrystallisiren.“ Man sieht daraus, dass Weigert (Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 29—31) nicht mit Unrecht den Vorwurf gegen Grawitz erhebt, dass dieser die Bahnen der Cellularpathologie verlassen habe, denn in den angeführten Worten ist offenbar dasselbe gesagt, wie seiner Zeit in der Schleiden-Schwann'schen Lehre: Auch hier wurden die Molecüle der Kern- und Zellsubstanzen in dem Blastem angenommen und man stellte sich vor, dass zuerst die Kerne und dann um diese die Zellkörper gewissermaassen auskrystallisirten. Nun verwahrt sich Grawitz ausdrücklich gegen diesen Vorwurf Weigert's (Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 36), nimmt aber, in-

dem er sich dagegen verwahrt, einen ganz anderen Standpunkt ein als an der eben citirten Stelle, denn er sagt (Atlas der pathol. Gewebelehre. Einleitung S. 13): „Ebenso wird der Satz *omnis cellula e cellula* mit dem Nachweise einer Rückkehr der Zwischensubstanz zur Zellenform in keiner Weise widerlegt, sondern nur dahin erweitert, dass ausser durch Zellentheilung neue Zellen noch dadurch in die Erscheinung treten können, dass die aus Zellen hervorgegangene Grundsubstanz so lange sie lebt und am Stoffwechsel Theil nimmt, in den zelligen Zustand zurückkehren kann.“ Zum Verständniss dieses Satzes muss noch über den eigenthümlichen Gebrauch gesprochen werden, den Grawitz von dem Worte „Zelle“ macht, nicht nur an dieser Stelle, sondern in allen hierhergehörigen Arbeiten. Er nennt nemlich Zelle ein Gebilde, das aus einem mit den üblichen Farben sich färbenden Kern und darum liegendem granulirtem Protoplasma besteht. Wenn in einer Faser ein Kern liegt, ohne dass er granulirtes Protoplasma darum sieht, so nennt er das keine Zelle, sondern einen freien Kern. Zuweilen bezeichnet er auch das Protoplasma allein als Zelle und sagt, wenn das Protoplasma sichtbar ist: die Zelle habe sich um den Kern gebildet. Das geht hervor aus zahlreichen Stellen, z. B. dieses Archiv Bd. 127 S. 101, Atlas S. 15 und auch vielfach sonst. Ich weiss nicht, ob sich Grawitz selbst dieses abweichenden Gebrauches des Wortes Zelle bewusst ist. Eine Faser mit einem Kern nenne ich ebenso eine Zelle, wie ich ein bewimpertes Infusorium, oder eine Malariaplasmodie, in der ein Kern nicht nachweisbar ist, oder eine Ganglienzelle mit langen Ausläufern, oder eine mit Chlorophyllkörnern angefüllte und mit einer Cuticula versehene Blattzelle, oder eine mit Zacken versehene Zelle des Rete Malpighii eine Zelle nenne, falls ich sicher weiss, dass diese Faser eine Modification des Protoplasmas ist, ebenso, wie es die Flimmerhaare, die Chlorophyllkörner, die Cuticula u. s. w. sind. Aus dem zuerst angeführten Satz von Grawitz würde nun hervorgehen, dass eine gewisse Anzahl Zellen von einer bestimmten Form bei der Entwicklung eines Gewebes verschwinden können und an ihrer Stelle eine weit grössere Anzahl Zellen von ganz anderer Form daraus erwachen können. Aus dem zweiten Satz geht nur hervor, dass dieselben Zellen verschwinden und wieder zum Vor-

schein kommen können. Den ersten Satz wird jeder unbefangene Leser als eine humoralpathologische Ansicht auffassen müssen und alles Remonstriren von Grawitz kann dagegen nichts helfen. Nun ist die Cellularpathologie ein Dogma, aber das bestbegründetste in der ganzen biologischen Wissenschaft und wenn jemand etwas dagegen vorbringen will, so muss er stärkere Beweise haben, als Deductionen aus Uebergangsbildern in fixirten Präparaten. Der zweite Satz setzt voraus, dass bei der embryonalen Entwicklung im Bindegewebe eine grosse Anzahl von Zellen verschwinden, auch für unsere besten technischen Hilfsmittel unsichtbar werden.

Von dieser von Grawitz zum Theil vorausgesetzten, zum Theil aus der Untersuchung des normalen Bindegewebes eines viermonatlichen Kindes behaupteten Voraussetzung habe ich mich nun nirgends mit Sicherheit überzeugen können und ich befinde mich da in erfreulicher Uebereinstimmung mit Kölliker, der diese Frage ausführlich in seinem Handbuch der Gewebelehre (Leipzig 1889) in § 29 und 33 discutirt. Sehr günstig liegt die Sache augenblicklich für Grawitz dadurch, dass man sich vielfach der alten Donders-Virchow'schen Lehre zuwendet, wonach man die Fasern und elastischen Gebilde wieder anfängt als Umbildungen der Zellkörper aufzufassen. Flemming (Internationale Beiträge zur wissenschaftl. Medicin. Bd. I. S. 213) hat kürzlich den sicheren Beweis für einige dieser Gebilde erbracht. Ich möchte aber davor warnen, diese Anschauung zu verallgemeinern. Specieell habe ich daraufhin die *Membranae propriae* der Nieren an Embryonen von Schweinen, Kaninchen und Menschen untersucht. Man nimmt dazu am besten schon weiter vorgeschrittene Früchte, deren Nieren 10—15 mm beim Menschen, 5 mm beim Kaninchen messen. In solchen Nieren findet man in der Peripherie noch zahlreiche, ganz unentwickelte Glomeruli, während nach der Mitte zu die älteren, fertig gebildeten liegen.

Daran sieht man nun Folgendes: Zu einer Zeit, wo das Kapselepithel der Glomeruli noch cubisch ist, befindet sich ausserhalb dieses Epitheils eine einschichtige Lage ganz dünner Bindegewebszellen mit schmalen Kernen. An etwas älteren Glomerulis befindet sich zwischen der Epithel- und Bindegewebschicht, die beide noch ganz deutlich sind, eine feine kernlose Membran.



An den ältesten Glomerulis ist der Zustand wie bei der Geburt; man sieht die ausgebildete Membrana propria, innen von einem platten Epithel bekleidet, aussen von feinen und spärlichen Bindegewebszellen umgeben. Woraus sich die Membran entwickelt geht hieraus nicht klar hervor, sicher aber ist, dass sie nicht durch Umbildung, weder der Epithelien, noch der Bindegewebszellen entsteht, sondern dass sie sich unter Bestehenbleiben dieser Zellarten, zwischen denselben, also als Intercellularsubstanz entwickelt. Pathologische Veränderungen lassen nun auch niemals in dieser Membran Kerne auftreten, oder sich dieselbe in Zellen umwandeln. Darauf habe ich 178 verschiedene pathologisch veränderte Nieren untersucht und zwar: frische und chronische interstitielle Nephritis in verschiedenen Stadien, Glomerulonephritis nach Scharlach und andren Infectiouskrankheiten, Niereninfarcte in verschiedenen Stadien der Heilung, Nephritis tuberculosa, Nephritis apostematosa, Adenoma und Lipoma suprarenale der Niere, gewöhnliches Adenom der Niere, Leukämie und Sarcom. Ganz besonders habe ich auch meine Aufmerksamkeit auf solche Fälle gerichtet, wo Carcinome, sowohl primäre als metastatische, an die Glomeruli heranwucherten. Bei vielen dieser Affectionen zeigt die Membrana propria der Glomeruluskapsel erhebliche Veränderungen. Ganz besonders häufig ist eine hyaline Verdickung. In vielen Fällen aber, besonders in solchen, wo der Glomerulus in eine bindegewebige Masse übergeht zerfällt die Membrana propria in feinste Fasern, in denen niemals Kerne sichtbar sind und das Bindegewebe gewinnt dadurch freien Zutritt zu dem gewöhnlich vorher schon obliterirten Glomerulus. Beim Carcinom sah ich jedoch dergleichen nicht, sondern hier sind die Glomeruli entweder stark, manchmal fast bis zur Unkenntlichkeit comprimirt, oder sie finden sich als letzte Reste der Nierensubstanz oft noch in leidlichem Zustand mitten zwischen dem Carcinomgewebe. In beiden Fällen findet sich die Membrana propria nicht wesentlich verändert und jedenfalls immer kernlos.

Was nun das gewöhnliche Bindegewebe betrifft, so habe ich aus zahlreichen Untersuchungen nicht die Ueberzeugung gewinnen können, dass hier bei der Entwicklung Zellen wirklich verschwinden. Ich finde vielmehr, dass die Kernarmuth in dem

erwachsenen Bindegewebe, speciell auch in den Sehnen gegenüber dem jugendlichen Gewebe nur eine relative ist, d. h. dass mit zunehmendem Körperwachsthum die Zellkörper und die Zwischensubstanz eine verschiedenartige und voluminöse Ausbildung erfahren, während andererseits die Kerne schmal und dünn werden, ohne jemals ganz zu verschwinden. Durch dieses räumliche Missverhältniss erscheint, natürlich besonders in Schnitten, normales ausgewachsenes Bindegewebe sehr kernarm. Wenn dagegen bei pathologischen Prozessen die Kerne anschwellen, während sich die Intercellularsubstanz verringert oder die Zellkörperfortsätze eingezogen werden, wie es als ein zur Theilung einleitender Prozess immer geschieht, so müssen im Schnitt natürlich sofort sehr viel zahlreichere Kerne sichtbar werden, als im normalen Gewebe, ohne dass eine wirkliche Vermehrung der Kerne oder Zellen stattgefunden hat. Wir können also nicht zugeben, dass ganz allgemein im Bindegewebe zahlreiche Zellen oder Kerne im physiologischen Verlauf der Entwicklung verschwinden. Sollte dies ausnahmsweise an einzelnen Stellen vorkommen, so darf es doch keineswegs als Regel für das Bindegewebe gelten. Bleibt also Grawitz bei seiner ersten auf dem Chirurgencongress geäußerten Vorstellung, dass sich neue Zellen durch moleculare Umlagerung gewissermaassen auskrystallisiren, so muss man das als eine humoralpathologische Anschauung zurückweisen. Lässt er aber diese Anschauung fallen, wie es neuerdings den Anschein gewinnt, und nimmt er lediglich an, dass Zellen „einschlummern“ und dieselben Zellen „wieder aufwachen“, so fehlt einer solchen Behauptung jede Grundlage, da eben gar keine Zellen einschlummern, wenigstens nicht bis zur Unsichtbarkeit, wie es Grawitz voraussetzt. Nun wäre es aber durchaus irrthümlich, wenn man alle die Beobachtungen von Grawitz und seinen Schülern leugnen wollte. Das, was diese Autoren thatsächlich beobachtet haben, ist bis auf einzelne mehr nebensächliche Dinge zweifellos vorhanden und richtig. Es ist jedoch durchaus unrichtig, wenn Grawitz behauptet, diese Beobachtungen seien neu, oder allen früheren Autoren entgangen (Atlas S. 4). Neu ist in der That nur die Deutung, nicht aber die positiven Befunde. Ohne auf den Prioritätsstreit der Stricker'schen Schule näher eingehen zu

wollen, so sehe ich in all den Befunden von Grawitz und seinen Schülern, wenn man sie streng von allen Deutungen, die ihnen diese Autoren geben, entkleidet, nichts als den Zustand, den man seit langer Zeit kennt und der vielfach den Namen „Rückkehr zum embryonalen Charakter“ oder „Verjüngung“ der Zellen erhalten hat. Es kann ja sehr erspriesslich sein, diese Zustände genauer zu erforschen, aber wenn sie als ein neues System, als die Grundlage für eine neue Lehre hingestellt werden sollen, so kann man dies nicht anerkennen, und wenn es Grawitz noch so oft und noch so eindringlich betont.

---

## IX.

### Ueber einen Fall von solidem Ovarialteratom.

Aus dem Pathologischen Institut zu Genf.

Von Ernst Schreiber, Cand. med.

---

Zu den hinsichtlich ihres Baues und jedenfalls hinsichtlich ihrer Entstehung interessantesten, geschwulstartigen Neubildungen gehören zweifellos die von Virchow sogenannten teratoiden Geschwülste. Dieselben, meistens an bestimmten Körpergegenden vorkommend, sind nicht gerade sehr häufig. Sie finden sich vorzugsweise in der Kopf- und Steissgegend; ferner nimmt man auch an, dass sie in den Geschlechtsdrüsen häufiger sind. Letzteres gilt jedoch nur für gewisse von manchen Autoren den Teratomen zugezählten complicirt gebauten Hohlgeschwülsten, während die ebenso gebauten Vollgeschwülste in diesem Organ sicherlich sehr seltene Befunde sind. Aus letzterem Grunde dürfte es auch gerechtfertigt sein, in Nachstehendem eine Geschwulst des Eierstockes zu beschreiben, die ihrer Zusammensetzung nach sicherlich den teratoiden Vollgeschwülsten zugezählt werden muss.

Bezüglich der festen Eierstockgeschwülste giebt Olshausen<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> R. Olshausen, Krankheiten der Ovarien. Deutsche Chirurgie. 1886. Lieferung 58. S. 411.