

XVIII.

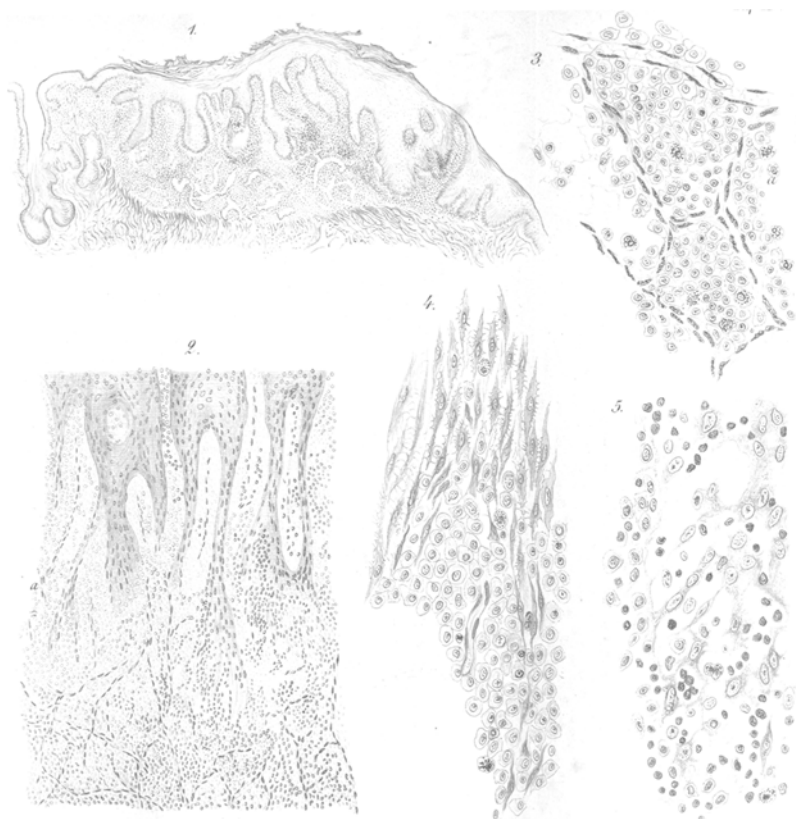
Beiträge zur Histogenese des Carcinoms.

Von Prof. Dr. Ribbert in Zürich.

(Hierzu Taf. X—XI.)

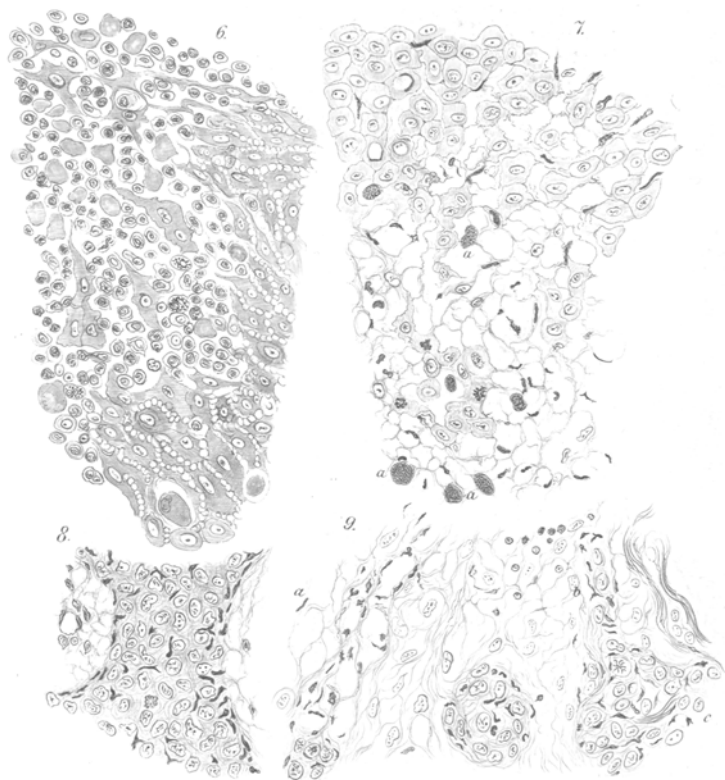
Der Wechsel der Vorstellungen über die Histogenese des Carcinoms in der zweiten Hälfte unseres Jahrhunderts ist so bekannt und von vielen Seiten so oft und ausführlich beschrieben worden, dass es überflüssig sein würde, hier nochmals genauer darauf einzugehen. Indessen kann ich mir nicht versagen, mit wenigen Worten die wichtigsten Gesichtspunkte zu berühren, um so auf meine Beobachtungen überzuleiten und meine Auseinandersetzungen daran anzuknüpfen.

Das Carcinom der äusseren Haut, der Schleimhäute und der Drüsen entsteht nach den zur Zeit fast allseitig anerkannten, vor Allem durch die Untersuchungen von Thiersch und Waldeyer begründeten Anschauungen dadurch, dass das Epithel die ihm normal zukommende Grenze gegen das Bindegewebe überschreitet, in dasselbe hineinwächst und in ihm weiter vordringt. Fraglich ist es aber, wodurch dieses abnorme Wachsthum veranlasst wird. Mit Thiersch nimmt man meist an, dass eine Veränderung, eine Schwächung des Bindegewebes, eine Art Atrophie desselben eintrete, wodurch es dem an sich schon energischeren Epithel möglich wird, in die Tiefe vorzudringen. Andererseits möchte man dem letzteren eine erhöhte Proliferationsfähigkeit zuschreiben, durch welche seine atypische Wucherung bedingt wird. Hierher gehören Hanseemann's Bestrebungen, aus den von ihm zuerst im Carcinom beschriebenen und von ihm als charakteristisch für dasselbe aufgefassten asymmetrischen Kerntheilungsfiguren eine Entdifferenzirung der Epithelzellen und damit eine verstärkte Wachthumsenergie derselben abzuleiten. Aber die vorausgesetzten Modificationen des Bindegewebes oder des Epithels werden nun nicht nur jede für sich



Rubasz del.

U. Braunmann sc.



Reibert del.

W. Grohmann sc.

allein in Betracht gezogen, sondern man denkt sich, wie es z. B. Hauser versucht hat, dass sie auch beide gleichzeitig in Wirksamkeit treten können.

Die Discussion über diese verschiedenen Möglichkeiten wird zur Zeit wesentlich beeinflusst durch die ätiologischen Forschungen, welche die Auffindung parasitärer, als die Ursache des Carcinoms zu betrachtender Lebewesen zum Ziele haben. Von diesen Untersuchungen sind indess jene Fragen nicht zu trennen. Denn da das Carcinom sich von anderen infectiösen Neubildungen dadurch unterscheidet, dass es nicht unter dem Einfluss der vermutheten Parasiten aus jedem Gewebe, in welchem diese sich ansiedeln würden, hervorgehen kann, sondern da es stets nur durch Wucherung von Epithel entsteht und durch Metastasirung desselben sich weiter verbreitet, so bleibt die Frage bestehen, wie denn das Epithel in die Tiefe gelangt. Regt der fragliche Mikroorganismus, wie man es sich gewöhnlich vorstellt, die Epithelzellen zu der aus den anatomischen Befunden erschlossenen grösseren Wachstumsenergie an, oder schädigt er, woran man bisher nur selten gedacht hat, das Bindegewebe so, dass es im Sinne von Thiersch widerstandsunfähig wird? Oder ist etwa Beides der Fall? So viel aber lehren diese Fragen jedenfalls, dass auch mit der Auffindung eines Parasiten die Carcinomfrage noch nicht gelöst sein würde und dass auch weiterhin histologische Studien um so mehr ihre Bedeutung behalten werden, als die ätiologischen Forschungen bis jetzt keine Ergebnisse geliefert haben.

Die Histogenese des Carcinoms ist nun freilich bereits von so vielen Seiten bearbeitet worden und es scheint so sichergestellt, dass das Epithel continuirlich in das Bindegewebe hineinwächst und sich in ihm verbreitet, dass man von vornherein kaum erwarten kann, durch mikroskopische Studien noch wesentlich neue Aufschlüsse zu erhalten. Indessen wollte es mir scheinen, dass zwar über das in frühen Entwicklungsstadien befindliche, wenn auch schon deutlich ausgeprägte Carcinom genügende Untersuchungen vorliegen; dass aber bei dem ersten Beginn der Neubildung, so lange ein alveolärer Bau noch nicht zu Stande gekommen ist, das Verhältniss von Epithel zum Bindegewebe im Einzelnen noch nicht ausreichend studirt ist.

Dieser Mangel erklärt sich aus der Seltenheit der in Betracht kommenden Objecte. Wollte ich also die Untersuchungen aufnehmen, so durften nur Fälle beginnender Erkrankung maassgebend sein und ich habe mich demgemäss seit Langem bemüht, solche Objecte zu sammeln. Die Präparate wurden ausschliesslich durch Operation gewonnen. Auf diesen Umstand muss Gewicht gelegt werden, weil bei der oft sehr grossen Schwierigkeit der anatomischen Diagnose eines beginnenden Carcinoms die klinischen Anhaltspunkte von Bedeutung sind. Für meine Fälle werden sie um so grösseren Werth haben, als es sich nur um Carcinome der äusseren Haut handelt, die ja für den Arzt am leichtesten zu beurtheilen sind. Ich glaube freilich, dass auch ohne diese Unterstützung meine Präparate in diagnostischer Hinsicht kaum einem Zweifel ausgesetzt sein werden. Denn wenn auch vier von den untersuchten Objecten noch nichts von alveolärer Struktur, sondern nur Verdickungen der Epidermis mit stärkerer Verhornung, unregelmässigen Verlängerungen und Formveränderungen der Epithelzapfen erkennen liessen, so waren diese Veränderungen doch so ausgesprochen, dass die carcinomatöse Natur des Prozesses nicht fraglich sein kann.

Die ausgeschnittenen Stücke wurden in verschiedener Weise gehärtet. Leider schloss sich die Conservirung meist nicht unmittelbar an die Operation an, aber das ist für unsere Zwecke nicht von besonders grosser Bedeutung. Ueber die Arten der Härtung lasse ich mich nicht weiter aus, da die einzelnen gebräuchlichen Methoden, abgesehen von dem Alkohol, für die von mir in Betracht gezogenen Punkte dieselben Resultate gaben. Die Schnitte wurden zunächst mit Hämatoxylin gefärbt, dann einer Ueberfärbung mit Säurefuchsin-Pikrinsäure [nach van Giesen-Ernst¹⁾] und darauf vortheilhaft noch einer Ueberfärbung mit Orange unterworfen. Die Kerne wurden blau, die hyalinen Bestandtheile, die Fasern des Bindegewebes roth, das Protoplasma besonders der Epithelzellen und der grösseren Bindegewebszellen dunkelgelb, das Blut hellgelb. Die Körnung der Mastzellen und der polynucleären Leukocyten zeigte einen gelben oder gelbrothen Ton. Die Untersuchung geschah in Canadabalsam und vielfach mit besonderem Vortheil in Glycerin. Wo es sich um das Studium der Verhältnisse des Zellprotoplasmas handelt, sollte letzteres weit mehr benutzt werden, als es jetzt meist der Fall ist.

Es ist nicht erforderlich, die einzelnen Objecte nach ihrem klinischen und makroskopischen Verhalten genauer zu beschreiben.

¹⁾ Ziegler's Beiträge. Bd. XI. S. 234.

Ich erwähne nur, dass ich vier Carcinome der Lippe, eines des Handrückens und eines des Penis untersuchen konnte und dass ich zahlreiche etwas weiter vorgeschrittene krebsige Neubildungen zum Vergleich heranzog.

Ich beginne meine Darstellung mit dem Bindegewebe, dessen Beschaffenheit auch von den Gegnern der bindegewebigen Genese des Carcinoms stets geprüft und dessen Bedeutung bald mehr bald weniger in den Vordergrund gerückt, meist aber nur in regressiven Veränderungen gefunden wurde. Es ist bekannt, dass die Binde substanz gewöhnlich lebhaft Vermehrung ihrer Zellen erkennen lässt, insbesondere da, wo der Tumor noch im Fortschreiten begriffen ist. Vor Allem wurde diese Veränderung in jugendlichen Carcinomen gefunden und in den im ersten Anfang ihrer Entwicklung stehenden wohl noch nie vermisst. Sie wird meist als „zellige Infiltration“ bezeichnet und auf die Auswanderung weisser Blutkörperchen und die Wucherung der fixen Gewebszellen zurückgeführt. Die Zellvermehrung bedeutet also theilweise eine Neubildung von Gewebsbestandtheilen, aber auch darüber hinaus wird hier und da von neugebildetem Bindegewebe gesprochen, in welchem auch neue Gefässe eine Rolle spielen. Meine Beobachtungen führen mich dahin, den proliferativen Vorgängen der Binde substanz eine grössere Bedeutung beizulegen, als es meist geschieht und ich halte es zunächst für nöthig den Umfang derselben festzustellen und auf die feinere Histologie etwas genauer einzugehen.

Wir werden uns am besten orientiren, wenn wir erstens an Uebersichtsbildern das Verhalten des zellreichen Gewebes zum Epithel und zur unveränderten Binde substanz und zweitens bei starker Vergrösserung die feineren Befunde in's Auge fassen.

Betrachten wir zunächst die in Figur 1 wiedergegebenen Lagerungsverhältnisse in Schnitten eines beginnenden Lippen-carcinoms bei schwacher Vergrösserung.

Wir sehen den dem Carcinom entsprechenden mittleren Theil der Figur beiderseits in normale Zustände übergehen, links ist eine Drüse als Abschluss sichtbar, rechts nimmt das Epithel normale Dicke und gewöhnliches Aussehen an. Die für uns hauptsächlich in Betracht kommende mittlere Partie zeigt die bekannten ungleichmässigen Verlängerungen, theilweisen Ver-

dickungen und Formveränderungen der Epithel-„Zapfen“. Ich gehe darauf zunächst nicht weiter ein. Zwischen den Zapfen sieht man zellig infiltrirtes Gewebe, welches sich in gleicher Weise nach abwärts bis weit unter die unterste Grenze des Epithels in einer dicken, der Höhe des längsten Zapfen ungefähr entsprechenden Schicht fortsetzt. Das Auffallende an dem Präparat ist aber nun, dass die zellige Infiltration sich nicht allmählich in das übrige Bindegewebe verliert, sondern dass sich zwischen beiden eine ziemlich scharfe Grenze ungefähr horizontal hinzieht. Die dichtgedrängten, dunkel erscheinenden Fasern des Bindegewebes hören an dieser Grenze fast wie abgeschnitten auf, während sie bei dem Uebergang des Carcinoms in die normalen Lippentheile sich dem Epithel wieder anlagern. In einem kleineren Theile des Präparates setzt sich die zellige Infiltration noch eine Strecke weit aber in erheblich geringer Intensität und ohne die Grenze zu verwischen, zwischen die Fasern fort, während diese in den übrigen Abschnitten eine Zwischenlagerung von Zellen vermissen lassen. Eine einfache zellige Infiltration würde wohl kaum so scharf gegen das unterliegende Bindegewebe abgesetzt sein, dagegen ist das Verhalten gut verständlich unter der Annahme, dass sich zwischen das Epithel und das wenig veränderte Bindegewebe eine, freilich aus letzterem hervorgewachsene, neugebildete Lage eingeschoben hat.

Ganz so scharf wie in diesem ersten Falle ist nun die Begrenzung der beiden Gewebslagen in den übrigen Objecten nicht. Am nächsten kommen den beschriebenen Verhältnissen die Bilder eines zweiten Lippencarcinoms. Es findet sich ein ähnliches Verhalten des Epithels, aber der carcinomatöse Charakter ist dadurch deutlicher ausgeprägt, dass in der Mitte mehrerer Schnitte ein unregelmässiger Epithelhaufe ohne Zusammenhang mit dem Oberflächenepithel im Bindegewebe liegt. An den Seiten des Carcinoms geht sein Epithel in die normale Epidermis über. Das an letztere anstossende Bindegewebe entfernt sich von ihr in den krebsigen Partien und verläuft leicht concav in einiger Entfernung von dem veränderten Epithel bis zur anderen Seite der Schnitte, um hier wieder an die Epidermis heranzutreten. Im Bereich des beginnenden Carcinoms findet sich nun

zwischen Epithel und Bindegewebe eine „zellig infiltrierte“ Gewebslage eingeschaltet, die gegen das letztere in unregelmässig welliger Linie abgesetzt, aber ziemlich scharf begrenzt erscheint. Nur einzelne grössere Gefässe und Fasern gehen aus dem Bindegewebe in die zellige Schicht hinein, die aber im Uebrigen gleichmässig aus bald mehr bald weniger dicht gedrängten Zellen zusammengesetzt erscheint und bei schwacher Vergrösserung keine sonstigen Einzelheiten erkennen lässt. Das an die zellige Infiltration anstossende Bindegewebe zeigt nur hier und da eine geringe Vermehrung seiner Kerne.

Ein drittes Lippencarcinom hat in seinen mittleren Theilen noch etwas weiter vorgeschrittenen carcinomatösen Bau als das vorige, in den Randtheilen aber finden sich entsprechende Verhältnisse, von deren genauerer Beschreibung wir daher absehen können.

Der vierte Lippenkrebs (Fig. 2) dagegen bietet wieder Veranlassung zu eingehenderer Betrachtung. Die Epithelzapfen sind etwa um das Vierfache gegen die Norm verlängert. Sie liegen überall in einer „zellig infiltrierten“ Schicht, die sich abwärts rasch in eine mit grossen Gefässen und Fasern versehene Bindegewebslage verliert, die ihrerseits nach unten wieder ziemlich scharf, wenn auch in etwas buchtiger Linie, dadurch begrenzt wird, dass sie an horizontal verlaufende Bündel querstreifter Muskelfasern anstösst. Der allmähliche Uebergang des zelligen Gewebes in die zunächst anstossende Bindegewebschicht verwischt nun nicht den ausgesprochenen Strukturunterschied, der zwischen beiden besteht und der auch dadurch keine weitere Einschränkung erfährt, dass an einzelnen Stellen breitere oder schmalere Bündel von Fasern unter kegelförmiger Verjüngung nach aufwärts verlaufen, um sich dann weiterhin zwischen den Zellen zu verlieren. In den unteren Theilen des zelligen Gewebes sind vereinzelt auch noch Durchschnitte von Arterien sichtbar. Ausser diesen die Gleichmässigkeit der Struktur nicht wesentlich unterbrechenden Bestandtheilen, besteht die subepitheliale Lage nur aus dichtgedrängten Zellen, zwischen denen als einziges auffallendes Strukturelement noch zarte, zug- und netzförmig angeordnete, mit hinter einander aufgereihten schmalen Kernen versehene Gebilde hervortreten, die nur Ge-

fässe sein können und sich, wie gleich bemerkt sein mag, auch bei starker Vergrößerung als solche herausstellen. Sie sind natürlich in verschiedener Weise durchschnitten, so dass dann von ihnen nur gerade oder gewundene und verzweigte Bruchstücke sichtbar sind, oder sie bilden ein Netz unregelmässiger, polygonaler, spitz- und stumpfwinkliger Maschen. Schon bei schwacher Vergrößerung wird man sie kaum anders, denn als neugebildete auffassen können. Das Genauere wird sich freilich erst mit stärkeren Linsen feststellen lassen.

In einzelnen Theilen der Schnitte färbt sich das Gebiet der zelligen Infiltration etwas blasser als in den übrigen, d. h. die Zellkerne nehmen den Farbstoff nicht so lebhaft an. Solche Partien gehen aber ohne Grenze ganz allmählich in die mit intensiver tingirten Kernen versehenen Abschnitte über.

Das beginnende Carcinom des Handrückens, welches durch eine von der Anwesenheit pigmentirter Zellen herrührende fleckige schwarze Färbung ausgezeichnet ist, zeigt auch die selbständige Stellung der zelligen Gewebsschicht, wenn auch etwas weniger deutlich. Das seitlich an die Epidermis anstossende Bindegewebe entfernt sich in den carcinomatösen Bezirken von derselben und lässt zwischen ihr und sich einen Zwischenraum frei, der durch jene Schicht ausgefüllt wird. Letztere setzt sich in welliger Linie gegen das Bindegewebe ab, welches aber an manchen Stellen zwischen den Zellen sich verlierende Faserzüge nach aufwärts abgiebt. Die angrenzende Binde substanz zeigt eine mässige Zunahme ihrer Kerne, wodurch die Grenze gegen die zellige Lage hier und da weniger scharf erscheint.

Am wenigsten selbständig tritt die zellige Schicht in dem beginnenden Carcinom des Penis hervor. Zwar liegt auch hier in der ganzen Ausdehnung des veränderten Abschnittes dem Epithel eine infiltrirte Zone an, aber sie ist weniger breit als in den übrigen Präparaten und verliert sich allmählich in das unterliegende Bindegewebe. Dieses Bild entspricht also bei schwacher Vergrößerung mehr als die anderen dem Begriffe einer sub-epithelialen zelligen Infiltration und für sich allein würde es mich nicht veranlasst haben, an einen anderen Vorgang zu denken.

Wenden wir uns nun zu den Verhältnissen, die uns bei starker Vergrößerung entgegentreten, so wollen wir mit dem soeben an vierter Stelle beschriebenen Lippencarcinom beginnen.

Das uns interessirende subepitheliale Gewebe (Fig. 3) setzt sich zum weitaus grössten Theile aus Zellen zusammen. Zwischen ihnen findet sich nur ein sehr feines unregelmässiges Reticulum, welches aber nur an den Stellen sichtbar ist, wo alle oder wenigstens die meisten Zellen ausgefallen sind. Ausserdem bemerkt man nun zahlreiche Gefässe, die wir zunächst etwas genauer betrachten wollen. In ihrer gegenseitigen Anordnung wurden sie bereits bei schwacher Vergrößerung kurz geschildert. Der netzförmige Zusammenhang ist aber jetzt noch ausgeprägter sichtbar, da viele Verbindungen durch Heben und Senken des Tubus nachgewiesen werden können, die dort undeutlich blieben. Die Gefässe haben mit Ausnahme der erwähnten vereinzelter Arterien und einiger den Venen ähnlich gebauter eine Wand, die sich aus der Länge nach an einander gereihten spindelförmigen, langen mit grossem längsovalen Kern versehenen Zellen in einfacher Lage zusammensetzt. Ihr Umfang wechselt. Das Lumen der feinsten gestattet gerade einem rothen Blutkörperchen den Durchtritt, die weitesten haben das Kaliber kleiner Venen, ohne aber deshalb für gewöhnlich eine dickere Wand als die engen zu besitzen. Es kann bei dieser Struktur keinem Zweifel unterliegen, dass alle diese Gefässe als neugebildet anzusehen sind und dass vielleicht nur die spärlicheren dickwandigeren Arterien oder Venen bereits vor Beginn des Prozesses vorhanden waren. Dass Neubildungsvorgänge am Blutgefässsystem ablaufen, lässt sich ausser durch die Anwesenheit der beschriebenen offenbar völlig neu entstandenen Gefässe auch daraus entnehmen, dass in den um das Mehrfache verlängerten Papillen zarte Capillaren nach aufwärts ziehen, die also offenbar, wenn nicht ganz neu gewachsen, doch um das gleiche Maass wie die Papillen verlängert sein müssen.

Die Gefässe werden nun dicht umhüllt von Zellen. In zahlreichen Abschnitten, insbesondere in der Nähe des Epithels (Fig. 2), jedoch hier nicht überall, finden sich fast ausschliesslich grosse protoplasmareiche rundliche oder durch gegenseitigen Druck in ihrer Form veränderte, oft nach Art von Epithelien

an einander liegende polygonale Zellen. Ihr Kern ist rund und mehr oder weniger stark gefärbt. Sie sind nicht selten zu beiden Seiten längsgetroffener Gefässe in Zügen und Reihen angeordnet, die so gut begrenzt sein können, dass es aussieht, als lägen sie in präformirten Räumen (Fig. 3 bei a). An anderen Stellen (Fig. 2) treten mehr und mehr zumal in den tiefsten Lagen, aber vielfach auch bis dicht an das Epithel heran, neben jenen protoplasmatischen Zellen kleinere Elemente auf, die einen intensiven gefärbten Kern besitzen und wie Lymphocyten beschaffen sind. An Zahl übertreffen sie vielfach die grösseren Gebilde bei Weitem. Sie zeigen aber zu diesen alle möglichen Uebergänge, so dass ich beide genetisch für identisch halte. Ich begnüge mich hier mit dieser Angabe und widerstehe der Versuchung, mich über die Herkunft der Lymphocyten weiter auszusprechen.

Zwischen den bisher besprochenen dicht gedrängten Zellen eingestreut finden sich bald reichlich bald in geringer Zahl typische mehrkernige Leukocyten, deren Protoplasmakörnung eine gelbrothe Farbe aufweist.

Es bedarf nach dieser Schilderung der zellreichen Gewebsschicht keiner weiteren Auseinandersetzung, dass von einer einfachen zelligen Infiltration keine Rede sein kann, sondern dass eine über das gewöhnliche Maass hinausgehende Proliferation stattgefunden hat.

Ähnlich, wenn auch nicht so ausgesprochen, liegen die Verhältnisse in den übrigen Präparaten. In dem oben an zweiter Stelle besprochenen Lippencarcinom sind die Zellen weniger dicht angeordnet und daher ist zwischen ihnen das auch ohnehin derbere und mehr entwickelte Reticulum besser zu erkennen. Die Abschnitte, in denen die beschriebenen protoplasmatischen Zellen vorwiegen, sind weniger reichlich, dagegen ist die Zahl der Lymphocyten grösser. Auch hier sieht man die zarten, dünnwandigen Gefässe, nur sind sie nicht so deutlich netzförmig angeordnet und nicht so zahlreich wie dort.

In den beiden anderen Lippencarcinomen werden in der Hauptsache dieselben Befunde erhoben.

Das Carcinom des Handrückens bietet wieder etwas andere Verhältnisse, die indessen nicht so klar hervortreten, weil das

Präparat in Alkohol conservirt wurde, der eine zu starke Schrumpfung bewirkte. Jedoch ist soviel gewiss, dass die Kerne des zellreichen Gewebes nicht zu Lymphocyten, sondern zu protoplasmareicheren Zellen gehören, die offenbar Abkömmlinge der Bindegewebszellen sind. Sie liegen dicht gedrängt haufenweise und in Zügen, bilden aber nicht ein so gleichmässiges Stratum wie in dem ersteren Falle, da auch zarte Fasern zwischen ihnen verlaufen, die sich hier und da zu etwas breiteren Zügen verbinden. Die Gefässneubildung tritt wenig hervor. Ein besonderes Element bilden dann noch grosse pigmentirte Zellen, von denen noch weiter unten kurz die Rede sein soll.

Das subepitheliale Gewebe des Peniscarcinoms nähert sich sehr dem Aussehen einer zelligen Infiltration. Es enthält aber ebenfalls einige zarte Gefässchen von dem besprochenen Bau.

Fassen wir nun zunächst die bisherigen Befunde zusammen, so sehen wir, dass das zellreiche unter dem Epithel gelegene Gewebe in den 6 Fällen beginnenden Carcinoms nicht einer gewöhnlichen, wenn auch weitgehenden Zellinfiltration des Bindegewebes entspricht, sondern dass dazu auch Gefässneubildung hinzugekommen ist, dass also die lebhaften Proliferationsvorgänge zur Bildung eines neuen Gewebes geführt haben. Wir dürfen uns den Vorgang nun nicht so vorstellen, dass von einer Stelle oder einer Zone aus ein Wachstum stattgefunden hätte, welches das frühere Bindegewebe als Ganzes bei Seite drängte, wenn dieser Vorgang auch in den späteren Stadien, z. B. in dem Lippencarcinom, dem die Fig. 1 entspricht, bis zu einem gewissen Grade Platz greifen mag. Vielmehr ist der Prozess so aufzufassen, dass diffus in dem subepithelialen Gewebe eine lebhafte Zell- und zugleich auch Gefässneubildung stattfand, wodurch die früheren Bestandtheile aus einander gedrängt wurden. Da nun die Proliferation einen grossen Umfang annahm, so mussten die Reste des vorher bestandenen Gewebes, also die Fasern, die Gefässe u. s. w., sich zwischen den dicht gedrängten Zellen verlieren. Die so umgewandelte, anfänglich nur dünne, durch die Wucherung aber erheblich verdickte Gewebsschicht nimmt nun einen bald mehr bald weniger selbständigen Charakter an und setzt sich so gegen das anstossende Bindegewebe ab.

Der beschriebene Vorgang der Gewebsproliferation bietet nun an sich nichts wesentlich Neues. Auch bei sonstiger mit Zellinfiltration einhergehenden entzündlichen Prozessen sehen wir Neubildungsvorgänge an Zellen und Gefässen, aber einmal ist der Umfang bemerkenswerth, in welchem die Erscheinung in unseren Fällen hervortritt und zweitens ist das Vorkommen bei dem Carcinom bisher, wie ich glaube, nicht ausreichend gewürdigt worden.

Meine Beschreibung erhebt mich nun einer weiteren Auseinandersetzung darüber, dass ich den Anschauungen Heidemann's¹⁾, der die Schlummerzellentheorie von Grawitz auf das Bindegewebe des Carcinoms zu übertragen versuchte, mich nicht anschliessen kann. Die so weitgehende Zellvermehrung wäre, ganz abgesehen von der Gefässneubildung und vorausgesetzt, dass die Vorstellung von den Schlummerzellen überhaupt zu Recht bestünde, worauf ich unten kurz zurückkommen werde, aus der angenommenen Rückkehr der Fasern in den zelligen Zustand nicht zu erklären. Hansemann, der sich eingehend mit dieser Frage beschäftigt hat²⁾, betont insbesondere, dass er im Gegensatz zu Heidemann, der Kernteilungsvorgänge nur in einem Falle vereinzelt antraf, ausreichende Mitosen gefunden habe, um daraus die Zellvermehrung verständlich zu machen. Ich habe Kernteilungen gleichfalls nicht gerade zahlreich gefunden, lege aber darauf keinen grossen Werth, weil die Proliferation ja auch ohnedem nicht fraglich ist. Sucht man aber nach einer Erklärung für die geringe Zahl der Mitosen, so könnte man dem Umstande die Schuld geben, dass die Objecte nicht früh genug in die Härtungsflüssigkeiten kamen. Dem steht indess entgegen, dass durch meinen Schüler Schenk³⁾ nachgewiesen, durch mich⁴⁾ selbst ergänzt und später durch Hammer⁵⁾, einen Schüler Hansemann's bestätigt wurde, dass die Kernteilungen nach dem Tode nicht mehr ablaufen und erst nach Stunden, ja nach Tagen undeutlicher werden. Nun hat aber Hansemann neuerdings (a. a. O.) hervorgehoben, dass diese Erfahrung bei den kleinen Mitosen der Lymphocyten nicht zutreffe, da sie sich in der That sehr rasch so veränderten, dass sie kaum noch aufzufinden seien. Wenn dem nun auch so ist, so möchte ich doch hervorheben, dass der Prozess, mit dem wir es zu thun haben, sehr langsam verläuft, da sich der Beginn eines Carcinoms über Monate und Jahre erstrecken kann. Für eine solche lange Dauer ist die nachgewiesene grosse Zahl der Zellen immer noch verhältnissmässig gering und für ihre Bildung reichen die wenigen Mitosen, die man in dem jedes-

¹⁾ Dieses Archiv. Bd. 129. S. 77.

²⁾ Ebenda. Bd. 133. S. 147.

³⁾ Dissertat. Bonn 1890.

⁴⁾ Centralbl. für patholog. Anatomie. I. S. 605.

⁵⁾ Dissertat. Berlin 1891.

maligen Zeitpunkt der Untersuchung antrifft, völlig aus. Nun könnte man freilich entgegenhalten, dass doch im Epithel so viel Mitosen zu finden sind. Allein erstens ist ihre Zahl zu dieser frühen Zeit noch nicht sehr gross und zweitens können sie nicht unter denselben Gesichtspunkten beurtheilt werden, da die beständige Verhornung und Abstossung auf der Oberfläche eine lebhaftere Regeneration erfordert.

Welche Folge muss nun das besprochene Verhalten des Bindegewebes für die Beziehung des werdenden Carcinoms zur Umgebung haben? Es ist klar, dass wegen der Wachstumsprozesse das subepitheliale Gewebe eine Volumenzunahme erfährt und hierin liegt ein wichtiger Grund für die Prominenz des beginnenden Krebses, zu dem als zweiter natürlich die Verdickung des Epithels hinzukommt. Aber im Anfang ist von einem Herabwachsen des letzteren unter die normale Grenze noch kaum die Rede. Das untere Ende der Zapfen reicht zunächst nicht tiefer als vorher, denn gleichzeitig mit der Verlängerung sind sie durch die Massenzunahme des Bindegewebes gehoben worden. Dies Verhalten geht z. B. aus der Figur 1 gut hervor. Die frühere Höhe der Epidermis würde etwa durch eine den Rand der links gelegenen Drüse mit dem rechten Ende der Figur verbindende Linie gegeben sein. Mit einem solchen Vorgange wäre nun freilich immerhin ein relatives Tiefenwachsthum gegeben, aber auch das scheint mir in den Anfangsstadien keineswegs immer nachweisbar zu sein. Denn zunächst gehen, wie ich meine, die Wucherungsvorgänge des Epithels in normaler Richtung, d. h. nach aufwärts, vor sich. Das über dem Niveau der bindegewebigen Papillenspitzen gelegene Epithelstratum verdickt sich und zeigt stärkere Verhornung. Diesem Umstand entspricht ein Theil der Kerntheilungsvorgänge. Für ein Tiefenwachsthum fehlen zu dieser Zeit noch die Anhaltspunkte. Die wechselseitige Verlängerung der Papillen und der Epithelzapfen beruht daher meiner Ansicht nach auf einem nach oben vor sich gehenden Wachsthum der ersteren, welche dabei das ihrer Spitze sich entgegenstellende Epithel vor sich herdrängen. Diese Auffassung gewann ich vor Allem bei Betrachtung des vierten Falles von Lippencarcinom, welchem die Figur 2 entspricht. Die Papillen sind hier ausserordentlich verlängert, mit ihnen zugleich aber natürlich auch die Epithelzapfen, die dabei meist sehr schmal

erscheinen. Ihre Zellen haben eine von oben nach unten lang ausgezogene, gewöhnlich spindelige Gestalt (vergl. Figg. 2 und 4), so dass das Epithel bei schwacher Vergrößerung gestreift erscheint. Diese Zellform lässt sich sehr wohl aus einer Zerrung der Epithelzapfen durch das aufwärts wachsende papilläre Bindegewebe erklären, während bei einem doch gegen einen gewissen Widerstand erfolgenden Tiefenwachsthum des Epithels die Gestalt der einzelnen Zellen gewiss eine andere sein würde. Ferner lässt sich der Umstand, dass in langen Papillen ebenso lange neugebildete Gefässe nach aufwärts ziehen, sehr gut mit dem Höhenwachsthum des Bindegewebes, dagegen nicht wohl mit einer Verlängerung der Papillen durch Tiefenwachsthum der begrenzenden Epithelzapfen vereinigen. Endlich ist noch zu erwähnen, dass die normale glatte Hautoberfläche bei Beginn eines Carcinoms uneben und nicht selten ausgeprägt papillär wird als Ausdruck einer entsprechenden Erhebung des Bindegewebes. Alle diese Wachsthumverhältnisse werden nun gewiss nicht in allen Fällen gleich deutlich hervortreten. Ich will auch nicht versäumen hervorzuheben, dass meine weiteren Mittheilungen dadurch nicht beeinflusst würden, dass etwa in anderen Fällen wirklich eine Verlängerung der Epithelzapfen schon frühzeitig bemerkbar wäre. Es läge dann nichts Anderes vor, als was wir gelegentlich bei sonstigen entzündlichen Prozessen der Haut beobachten. Es fehlt hier noch an ausreichenden Beobachtungen, aber auch in dem von Schuchardt abgebildeten Lippencarcinom glaube ich die von mir geschilderten Verhältnisse wiederzufinden.

Für meine Fälle aber muss ich daran festhalten, dass das beginnende Carcinom nicht von Anfang an durch ein ausgesprochenes Tiefenwachsthum des Epithels, sondern, in Uebereinstimmung mit den Anschauungen von Klebs, der bei den Geschwülsten überhaupt zunächst alle an Ort und Stelle befindlichen Gewebe betheiligt sein lässt, durch eine gleichzeitige Proliferation der Epidermis und des Bindegewebes charakterisirt ist. Jedenfalls ist nach meiner Meinung das proliferirende Bindegewebe ein nicht zu vernachlässigender Factor der Carcinomentwicklung, der ihm auch durch das aus den nicht eben zahlreichen Mitosen zu

erschliessende gesteigerte Epithelwachsthum, wie ich meine, nicht streitig gemacht wird. Denn die auch in der Norm schon mit Kerntheilungen versehene Epidermis zeigt unter den neuen Verhältnissen nichts weiter als eine gesteigerte Zellproduction.

Nun hat man ja allerdings dem Bindegewebe immer eine grosse Bedeutung zugeschrieben, aber mehr in passivem Sinne, indem man mit Thiersch annahm, dass die in ihm ablaufenden Veränderungen, also auch die „zellige Infiltration“, deren Vorkommen bei den in Entstehung begriffenen Carcinomen man aber meist nicht als Regel, wenn auch als eine sehr häufige Erscheinung hinstellt, das Eindringen des wuchernden Epithels erleichterten. Ging nun schon aus meiner bisherigen Schilderung hervor, dass die Prozesse am Bindegewebe in höherem Maasse progressiver Natur sind, als man gewöhnlich annimmt, so werde ich nunmehr Verhältnisse zu schildern haben, welche die Wichtigkeit der Vorgänge im Bindegewebe noch grösser erscheinen lassen.

Die Genese eines Carcinoms stellt man sich so vor, dass das Epithel der äusseren Haut, oder der Schleimhäute, oder der Drüsen continuirlich in das modificirte Bindegewebe hineinwächst. Ein solches Tiefenwachsthum entspricht nun aber nicht dem Charakter des Epithels, wie es im fertigen Organismus vorliegt. Sein Wachsthum ist nach oben gerichtet, die in den unteren Schichten gebildeten Zellen rücken aufwärts und werden schliesslich abgestossen. Ein tieferes Hineinwachsen in das Bindegewebe würde also nur bei einer Aenderung des epithelialen Typus möglich sein und diesem Umstande trägt man dadurch Rechnung, dass man bei dem Carcinom von einer atypischen Neubildung redet. Aber nun ergibt sich die Schwierigkeit zu erklären, wie denn jene Aenderung des Typus zu Stande kommt. Eine lebhaftere Proliferation allein bewirkt nur schnellere Bildung des Epithels, rascheres Aufrücken und raschere Abstossung der Zellen, aber kein in das Bindegewebe vordringendes Tiefenwachsthum. Wir sahen nun freilich bei entzündlichen Zuständen epithelbedeckter Flächen gelegentlich ein in verschiedenem Grade entwickeltes zapfenförmiges Abwärtswachsen des Epithels. Aber wir bemerken auch zugleich, dass daraus gewöhnlich kein Carcinom entsteht. Ich möchte aber auch die Frage aufwerfen, ob

es hier nicht näher liegt anzunehmen, dass nicht eigentlich ein Vordringen des Epithels in die Tiefe stattgefunden hat, sondern ähnlich wie in den oben besprochenen Fällen, eine Zunahme des Bindegewebes, welches die Epidermis vor sich her drängte, dabei aber die in der Tiefe festgehaltenen Zapfen dehnte und verlängerte. Ist nun so eine Steigerung der Vermehrungsvorgänge im Epithel nicht geeignet, ein Eindringen in das Bindegewebe zu erklären, so hat man besondere Erhöhungen der Wachstumsenergie angenommen und Hansemann hat dieselben aus den asymmetrischen Kerntheilungen abzuleiten versucht. Ich gehe auf diese Frage hier nicht weiter ein, betone aber, dass ich nicht einzusehen vermag, weshalb denn nun mit erheblich verstärkter Wachstumsenergie ausgestattete Epithelien nothwendig in die Tiefe vordringen müssen, da doch auch sie nur eine Steigerung der physiologischen Prozesse zu zeigen brauchen. So wenig aber, wie mir in der Aenderung der epithelialen Vermehrungsprozesse ein Grund für die atypische Wucherung zu liegen scheint, so kann ich einen solchen in einer Abnahme der Widerstandskraft des Bindegewebes erblicken. Denn ich vermag nicht einzusehen, weshalb in einer solchen Aenderung eine Veranlassung für das Epithel liegen kann, nun seine Wachstumsrichtung umzukehren. Man hat sich ja nun allerdings alle diese Vorstellungen nur gemacht, um die anatomischen Befunde zu deuten, nicht aber, weil man nun etwa die eine oder die andere für völlig gesichert ansähe. Es ist im Gegentheil durchaus angezeigt, nach greifbareren Erklärungen zu suchen. Meine nunmehr mitzutheilenden Beobachtungen sind vielleicht geeignet, unser Verständniss der Vorgänge in etwa zu erleichtern.

Wenn man das Vordringen des Epithels continuirlich erfolgen lässt, wie man das zu thun pflegt, so müsste die Grenze beider Gewebe stets eine scharfe sein. Nun ist mir aber schon bei dem ersten von mir untersuchten beginnenden Carcinom aufgefallen (Fig. 1), dass eine solche deutliche Grenze keineswegs immer vorhanden ist. Auf diesen Umstand habe ich seitdem stets mein Augenmerk gerichtet und in allen mir jetzt vorliegenden Fällen die gleiche Beobachtung gemacht. Betrachten wir die Figur 1, so sehen wir, dass viele Epithelzapfen sich gut aus dem zelligen Bindegewebe hervorheben, dass aber andere an

der Spitze oder an der Seitenfläche so in dasselbe übergehen, dass man nicht genau sagen kann, wo das eine Gewebe aufhört und das andere anfängt. In den übrigen Objecten ist diese Erscheinung zum Theil noch viel mehr ausgeprägt. So bemerkt man in dem dritten Lippencarcinom kaum einen Epithelzapfen, der gut begrenzt wäre, fast alle bieten den allmählichen Uebergang von Epithel in Bindegewebe dar. Am besten sieht man das Verhalten aber an dem vierten Lippencarcinom (Fig. 2), welches durch die Gegenwart der sehr langen Epithelzapfen ausgezeichnet ist. Nur vereinzelte unter ihnen zeigen ein deutlich abgesetztes Ende, alle übrigen verlieren sich in der zelligen Schicht. Es macht den Eindruck, als schoben sich Epithel- und Bindegewebszellen durch einander und als würden erstere in kleinen Gruppen und einzeln abgetrennt (vergl. besonders die rechte Hälfte der Fig. 2). Solche Bilder finden sich vor Allem da, wo vorwiegend Lymphocyten vorhanden sind, während an den Stellen mit schwächer gefärbten Kernen (vergl. die linke Hälfte der Figur) die Bilder dadurch noch an Deutlichkeit gewinnen, dass die Epithelzellen sich durch dunklere Farbe besser abheben. Hier sieht man dann die Zapfen an ihrem Ende zackig werden und zwischen die Zacken schieben sich die Zellen der Binde substanz ein. Diese Umwandlung kann einen so hohen Grad erreichen (bei a), dass die Epithelzellen durch breite, mit Zellen erfüllte Spalten von einander getrennt, ja ganz isolirt erscheinen.

Nun könnte man vielleicht einwenden, dass die Bilder sich zum Theil daraus erklären liessen, dass die Epithelzapfen nicht in ganzer Ausdehnung durchschnitten, sondern an den Stellen jener unklaren Begrenzung durch eine Lage zelligen Bindegewebes bedeckt und durch dieselbe hindurch nur undeutlich erkennbar seien. Aber wenn auch so etwas denkbar wäre, so ist es mir an nicht carcinomatösen subepithelialen zelligen Infiltrationen doch nicht aufgefallen und würde zweifellos auch in der geschilderten Ausdehnung nicht möglich sein. Auch lehrt uns nun die Untersuchung mit starker Vergrößerung, dass etwas Besonderes vorliegt. Denn dabei stellt sich in der That heraus, dass eine gegenseitige Durchdringung und Durchwachsung der beiden Gewebsarten stattgefunden hat. Studiren wir zu-

nächst eine Stelle aus dem vierten Lippencarcinom an der Hand der Figur 4. Wir haben vor uns die Kuppe einer zelligen Papille mit dem Stücke eines feinen Gefäßes. Links neben und oberhalb der Papillenspitze findet sich Epithel mit ausgeprägten Intercellularbrücken. Dasselbe setzt sich auch an der linken Seite der Papille mit ziemlich scharfer Grenze gegen sie nach abwärts fort. Ueber der Papillenspitze sind die Epithelzellen schmäler und von oben nach unten in die Länge gezogen, meist ausgesprochen spindelig. Zum Theil zeigen sie auch noch die zackigen Fortsätze. In eben dieser Beschaffenheit geht das Epithel an der rechten Seite der Papille nach unten als sehr schmaler, sich rasch verjüngender Zapfen. Ueber und theilweise auch noch links neben der Papillenspitze nimmt man nun, nach oben an Menge sich vermindern, eingelagert zwischen die spindeligen Epithelien und dieselben aus einander drängend die wohl charakterisirten rundlichen Bindegewebszellen wahr, die hier ganz so aussehen, wie sie der Figur 3 entsprechend geschildert wurden. Unter ihnen finden sich auch einige Leukocyten mit körnigem Protoplasma. An der rechten Seite der Papille ist die Trennung der Epithelzellen von einander noch deutlicher und am untersten Ende des schmalen Zapfens liegen mehrere ganz isolirt zwischen den Bindegewebszellen. Noch hochgradiger ist die Versprengung der Epithelien an der mit a bezeichneten Stelle der Figur 2. Die Zellen, die man ohne Kenntniss des Zusammenhanges mit einem Epithelzapfen und der geringgradigeren Veränderungen an den eben beschriebenen und an anderen Stellen nicht leicht für Epithelien ansprechen würde, sind sehr lang ausgezogen und schmal, dabei zum Theil verästigt. Sie liegen weit aus einander und einzelne sind ganz abgetrennt von den übrigen. Zwischen ihnen liegen die gleichen rundlichen Bindegewebszellen, auch hier mit einigen Lymphocyten und Leukocyten untermischt.

Eine andere prägnante Stelle desselben Falles, die den in der rechten Hälfte der Figur 2 gezeichneten Zapfen entspricht, giebt die unten zu besprechende Figur 6 wieder.

Aehnliche Bilder bietet auch das dritte Lippencarcinom. Die Figur 5 giebt das Ende eines hochgradig veränderten Epithelzapfens wieder. Die an ihrem reichlichen Protoplasma und

grossem, mit Kernkörperchen versehenen Kern leicht kenntlichen Epithelzellen liegen nicht mehr allseitig im Zusammenhang, sondern bilden ein von grossen Lücken unterbrochenes System, welches sich aus netzförmig verbundenen Zellen zusammensetzt, die theils noch in kleinen Gruppen angeordnet sind, theils bandförmige, oder spindelige, oder verästigte Gestalt haben. Einzelne unter ihnen sind fast ganz aus der Verbindung mit den anderen gelöst. In den Lücken zwischen diesen Epithelien finden sich nun mehr oder weniger zahlreiche Bindegewebszellen, theils von protoplasmareicher, meist aber von lymphocytenähnlicher Beschaffenheit. Nicht immer ist es möglich, einer frei liegenden Zelle anzusehen, ob sie epithelialer oder bindegewebiger Natur ist und besonders an der unteren Grenze des in seinen Contouren trotz der grossen Veränderung noch ungefähr zu bestimmenden Zapfens macht die Unterscheidung Schwierigkeiten oder ist unmöglich.

Im Wesentlichen ebenso finden sich die Verhältnisse in den beiden anderen Lippenkrebsen und dem Peniscarcinom, nur sind die Epithelien durch die zwischen ihnen vorhandenen, meist als Lymphocyten zu bezeichnenden Zellen nicht so weit aus einander gedrängt und die Zahl der so veränderten Papillen ist besonders bei dem zweiten Lippenkrebs und dem des Penis eine beschränkte.

Ausgedehnter wiederum treffen wir das Eindringen von Abkömmlingen des Bindegewebes zwischen die Epithelzellen bei dem Carcinom des Handrückens. Kürzere und längere Epithelzapfen zeigen die geschilderte undeutliche Begrenzung, aber die Isolirung der Epithelzellen erreicht hier vielfach noch einen höheren Grad, so dass die stärksten Veränderungen kaum noch auf ein durch die Zelleinwanderung modificirtes Epithel bezogen werden könnten, wenn nicht die geringeren Abweichungen uns die Genese erklärten. Eine Complication ist hier und da durch die Gegenwart pigmentirter Zellen im Bindegewebe und Epithel gegeben. Dort haben sie die Form mehr oder weniger deutlich verästigter Gebilde mit dichtem, feinkörnigem, dunkelbraunem Pigment, hier zwischen den Epithelzellen meist eine rundliche Gestalt und sind selten dicht, gewöhnlich wenig pigmentirt. Auch farbstofffreie Zellen von im Uebrigen gleicher Beschaffenheit finden sich oft sehr zahlreich im Epithel. Sie heben sich

aus demselben gut dadurch ab, dass sie meist in einem durch sie allerdings nahezu ausgefüllten vacuolären Raum liegen. Ihrer sonstigen Beschaffenheit nach kann es nicht zweifelhaft sein, dass sie ebenfalls Epithelzellen darstellen, so dass wir also in diesem beginnenden Melanocarcinom sowohl pigmentirte Epithelien wie Bindegewebszellen vor uns haben. Letztere schieben sich an manchen Stellen auch in das Epithel hinein und sind auch dort, wo die erwähnte Zerlegung der Zapfen und Isolirung der Epithelzellen vor sich geht, nicht selten zwischen diesen anzutreffen. Sie scheinen also ebenfalls Antheil an dem uns beschäftigenden Vorgang zu nehmen.

Das Gemeinsame aller bisher besprochenen Verhältnisse liegt nun darin, dass eine Durchdringung der Epithel- und Bindegewebszellen stattfindet, an der sich von letzteren protoplasmatische Elemente, Lymphocyten und vereinzelte Leukocyten theiligen.

Wir wollen nun zunächst fragen, wie denn diese Erscheinung zu Stande kommt. Nach der gewöhnlichen Auffassung, welche den Epithelzellen die wichtigste Rolle bei den Grenzverschiebungsvorgängen zuertheilt, wird man den Befund auf ein Vordringen derselben zurückführen wollen. Man muss dann die, wie mir scheint, nicht gerade wahrscheinliche Annahme machen, dass sich einzelne Epithelien aus ihrem Verbande lösen und nach abwärts vordringen. Mir scheint es richtiger, den Prozess aus einer Invasion des Bindegewebes in die Epidermis abzuleiten. Während diese in frühen Stadien, wie ich gezeigt zu haben glaube, noch keine Neigung verräth, nach abwärts zu wachsen, bemerken wir am Bindegewebe lebhafte Proliferation, die zur Bildung einer fast völlig neuen Schicht, zur Verlängerung der Papillen führt und also gewiss die Möglichkeit eines Vordringens in das Epithel bietet. Freilich würde dann ein nicht geringes Bedenken gegen meine Auffassung gegeben sein, wenn eine Einwanderung bindegewebiger Elemente ohne Beispiel dastände. Aber das ist ja nicht der Fall. Seit Stöhr's Untersuchungen wissen wir, dass Leukocyten in das Epithel der Tonsillen und vieler anderen Körperstellen sehr lebhaft eindringen. Wenn wir diesen Vorgang hier auch auf grössere protoplasmatische Zellen ausgedehnt finden, so macht das keinen principiellen Unterschied.

Niemand leugnet ja auch, dass in ausgebildeten Carcinomen sehr viele Wanderzellen in die Alveolen hineingelangen. Geringere Grade zelliger Durchsetzung des Epithels, als die beschriebenen, findet man auch an zahlreichen anderen Zapfen der beginnenden Krebse, ohne dass es gleich zu den hochgradigeren Folgezuständen käme. Diese aber sind von jenen nur der Intensität nach verschieden. In der That wüsste ich nicht, wie es anders denn als eine bindegewebige Invasion aufgefasst werden sollte, wenn der Epithelzapfen in seiner äusseren Form noch angedeutet, oder gut erkennbar, dabei aber in den peripherischen Theilen oder in ganzer Dicke durch die von dem Bindegewebe abstammenden Zellen gelockert und in einzelne Theile und Epithelien zerlegt ist, wie z. B. in der Fig. 5. Wollte man wirklich an ein Herabwachsen einzelner Epithelzellen denken, so könnte man dies am ersten aus den Fällen ableiten, denen die Fig. 4 entspricht. Die Spindelform der Zellen könnte geradezu als ein Ausdruck des Vordringens aufgefasst werden. Indessen dürfte diese Gestalt, die bei einem Vordringen in wenig Widerstand bietende Medien begreiflich ist, zwischen dicht gedrängten Zellen wohl kaum zu Stande kommen. So zeigen denn auch die zweifellos in das Bindegewebe hineinwachsenden Epithelzellen, von denen unten die Rede sein soll, keine spindelige Form. Das beschriebene Bild erklärt sich deshalb, da wir die lang ausgezogenen Zellen auch in den zusammenhängenden Zapfen antreffen, sehr gut aus einer Zerlegung derselben durch die Bindegewebszellen.

Man wird nun vielleicht fragen, warum denn die physiologische Einwanderung der Rundzellen über den Tonsillen und an anderen Orten ohne weitere Folgen bleibt. Darauf lässt sich aber erwidern, dass diese Erscheinung nicht zu einer Isolirung von Epithelzellen führt und dass der Prozess über normaler Binde substanz abläuft.

In Kürze bleibt aber noch zu beantworten, ob in unseren Fällen die Invasion von Rundzellen allein genügt, oder ob die eigentlichen Bindegewebszellen theiligt sein müssen. Da es aber lediglich auf eine Abtrennung einzelner Epithelien ankommt, so dürften die Rundzellen, soweit sie überhaupt eine besondere Zellspecies darstellen, bei lebhafter Einwanderung wohl gelegentlich auch für sich allein ausreichen können.

Wenn wir also nun die Mischung von Epithel- und Bindegewebszellen auf ein Vordringen der letzteren zurückführen, so müssen wir uns gegenwärtig halten, dass ja die Epithelien bei ihrer Trennung keine indifferenten Elemente sind. Sie sind um so mehr proliferationsfähig, als sie den untersten Retschichten angehören. Ihre Vermehrung muss aber nicht nothwendig eine Unterbrechung erleiden und so können sie gleichzeitig mit den bindegewebigen Prozessen Wachstumserscheinungen zeigen. Ist demnach die Isolirung der Epithelzellen einmal erfolgt, so besteht der weitere Verlauf des Prozesses in einem gegenseitigen Durchwachsen beider Zellarten.

Welche Bedeutung hat nun dieser Vorgang für die Entwicklung des Carcinoms?

Wir haben gesehen, dass die Epithelzellen aus einander gedrängt, ja ganz isolirt werden. Das heisst aber, dass die Zellen zwischen die Bestandtheile des Bindegewebes gelangen, dass sie, um sogleich den richtigen Ausdruck anzuwenden, eine Metastase erfahren. Damit ist dann aber auch, wie mir scheint, eine Grundlage für die Entstehung des Carcinoms gegeben und die Bedingung erfüllt, welche Klebs¹⁾ aufstellte, wenn er als das Charakteristische des Carcinoms eine von vornherein erfolgende Metastase der Epithelzellen in das Bindegewebe forderte. Die von der übrigen Epidermis grössten-theils oder ganz abgetrennte Epithelzelle, die aber gewiss deshalb ihre Existenz- und Wachstumsfähigkeit nicht einbüßen muss, kann nicht mehr in der ihr normal zukommenden Richtung wachsen. Vermehrt sie sich nun aber und entsteht so eine Gruppe von Epithelzellen, so bekommen wir eine im Bindegewebe liegende Alveole, das anatomische Bild des Carcinoms. Von da ab ist dann die weitere Ausbildung des Tumors leicht verständlich. Bei weiterer Proliferation wird das Wachstum des Epithels in der Richtung erfolgen, in der sich ihm der geringste Widerstand entgegenstellt. Es werden Stränge und netzförmig verbundene Züge, kurzum es wird das anatomische Bild des Carcinoms entstehen. Aber die Art und Weise des Wachstums kann auch eine andere sein.

¹⁾ Allgemeine Pathologie. Bd. II.

Die sich vermehrenden Zellen müssen nicht nothwendig solide Haufen bilden, sondern können auch einzeln weiter gelangen; und wenn sie in grössere Saft- und Lymphspalten gerathen, sich auf weitere Strecken entfernen und so ganz unabhängig von der Ausgangsstätte Alveolen bilden. Auf diese Weise ist es denkbar, dass ausgedehnte Metastasirung durch ein sehr kleines primäres Carcinom bedingt werden kann.

Es ist aber noch ein drittes Verhältniss von Epithel und Bindegewebe, ein gegenseitiges Ineinanderwachsen möglich. Bevor wir aber hierauf genauer eingehen, wollen wir vorher noch zwei andere Fragen in's Auge fassen.

Wenn wir zu dem Schlusse gelangt sind, dass das Eindringen der Bindegewebelemente in das Epithel eine ausschlaggebende Rolle bei der Entwicklung des Krebses spielt, so wäre zunächst zu erörtern, ob diese Verlagerung der Epithelzellen allein ohne Aenderung ihrer Wachstumsenergie das Carcinom zur Folge haben kann und ob nicht viel eher zu erwarten wäre, dass die Vermehrung der metastasirten Elemente bald sistiren würde. Wenn es aber richtig ist, wie man vielfach hervorgehoben hat, dass dem Epithel auch unter normalen Bedingungen eine grössere Energie innewohnt als dem Bindegewebe, da es ja beständig Regenerationsvorgänge zeigt, die dem letzteren fehlen oder nur in geringem Maasse zukommen, so ist jene Annahme nicht so ohne Weiteres von der Hand zu weisen. Wir müssen ja auch bedenken, dass die verlagerte Zelle unter bessere Ernährungsverhältnisse gelangt, da sie, die früher ihre Nahrung mit vielen Genossinnen nur von einer Seite her bezog, jetzt allseitig von Nährflüssigkeit umspült wird. Die Versuche mit Verlagerung normalen Epithels in die Tiefe des Bindegewebes, über die E. Kaufmann¹⁾ berichtet hat, lassen sich gegen jene Vorstellung nicht verwerthen, denn an ihnen blieb das Epithel in seinem normalen Zusammenhang mit dem unveränderten Bindegewebe und producirte demgemäss kein atypisches Gebilde, sondern eine Art Dermoidcyste. Ich meine also, dass die Annahme, derzufolge lediglich die Verlagerung des nicht wesentlich veränderten Epithels in das Bindegewebe zur Erklärung der Entstehung des Carcinoms ausreichte, keine Unmöglichkeit in sich schliesst. Es hindert ja freilich nichts, eine aus den gleichen Gründen wie die Bindegewebsveränderung hervorgegangene erhöhte Proliferationsfähigkeit des Epithels mit unseren Befunden zu combiniren. Aber es scheint mir nicht, dass es möglich ist, ihr Vorhandensein aus den bisher nach dieser Richtung gewöhnlich geltend gemachten Momenten zu erschliessen. Die eine verstärkte Zellregeneration verrathende Epidermisver dickung und die vergrösserte Zahl der Mitosen braucht kein Zeichen grösserer Energie zu sein. Sie kann vielmehr lediglich als der Ausdruck der besseren

¹⁾ Dieses Archiv. Bd. 97.

Lebensverhältnisse angesehen werden, unter denen sich das ja obnehin durch andauernde Vermehrung charakterisirte Epithel in dem blutgefässreichen Bindegewebe befindet. Auch die Möglichkeit einer Ueberimpfung von Carcinom, wie sie Hanau kennen gelehrt hat, scheint mir den Beweis einer stärkeren Entwicklungsenergie nicht einzuschliessen. Im Gegentheil, trotz so vieler von verschiedenen Seiten unternommener Versuche ist es eben bisher nur Hanau und Wehr völlig einwandfrei und zwar unter ganz besonders günstigen Bedingungen gelungen, eine Uebertragung zu erreichen, während man bei gesteigerter Wachstumsfähigkeit des Epithels wohl erwarten könnte, dass die Versuche leichter gelängen. So lässt sich bis jetzt, wie ich glaube, die Vorstellung nicht zurückweisen, dass unter ganz besonders geeigneten Verhältnissen auch die Ueberpflanzung normalen Epithels zu einem Carcinom führen könnte. Nothwendige Voraussetzung dabei wäre, dass die für sich allein zu übertragenden Zellen noch vermehrungsfähig seien, dass sie in ihrer Ernährung nicht zu lange unterbrochen würden und dieselbe an Ort und Stelle sogleich wieder aufnehmen könnten. Diesen Bedingungen ist freilich schwer zu genügen. Aber sollte es sich in jenen Fällen von maligner Metastasirung an sich gutartiger Neubildungen (Adenom, Struma) nicht lediglich darum handeln, dass im Uebrigen nicht veränderte Zellen aus ihrem Verbande getrennt wurden und in andere Organe gelangten, in denen sie sich ungehindert weiter entwickeln können?

Ob man nun für die Entstehung des Carcinoms eine Verlagerung nicht wesentlich modificirten oder eines stärker proliferationsfähigen Epithels annehmen will, jedenfalls bleibt die Verlagerung selbst und damit die beschriebene Veränderung des Bindegewebes, welche die Metastase bewirkt, die wesentliche Grundlage der Genese des Carcinoms. Die „zellige Infiltration“ bedeutet somit einen maassgebenden Factor, dessen Vorhandensein für sich allein freilich nichts beweist, in Verbindung aber mit dem erörterten Eindringen der Zellen in's Epithel die Diagnose des beginnenden Carcinoms sichert. Nur muss die bindegewebige Invasion das Maass der gewöhnlichen Einwanderung überschreiten und so erheblich sein, dass durch sie eine Zerlegung des Epithels und eine Isolirung der Zellen zu Stande kommt. Ein Fehlen „zelliger Infiltration“ schliesst, wie ich glaube, den Krebs aus, jedoch selbstverständlich nur in den Anfangsstadien.

Haben wir uns nun von der Wichtigkeit der Bindesubstanzveränderungen überzeugt, so müssen wir nun die Frage nach den Ursachen derselben aufwerfen. Wir dürfen dabei wohl ohne Weiteres voraussetzen, dass die Vorgänge entzündlicher Natur sind. Nun wissen wir, dass Carcinome sich sehr

häufig auf der Basis chronischer Reizzustände entwickeln. Ich brauche dar-
auf nicht weiter einzugehen. Seit Langem bemüht man sich aber, im Krebs
Parasiten aufzufinden, die ja gewiss in erster Linie entzündungserregend
wirken würden. Freilich sind von verschiedenen Seiten, z. B. von Hauser¹⁾,
eine Reihe schwerwiegender Bedenken gegen die parasitäre Theorie des Car-
cinoms geltend gemacht worden, von denen das wichtigste das ist, dass der
Krebs sich nicht wie Infectionsneubildungen aus dem Gewebe der Organe
entwickelt, in welchem wir ihn metastatisch entstehen sehen, sondern dass
sein Wachsthum in maassgebender Weise allein durch das von der primären
Entwicklungsstätte herstammende Epithel besorgt wird. Aber die Einwände
haben von dem Suchen nach den Parasiten nicht abgeschreckt und das in-
sofern gewiss mit Recht, als ja doch von besonderen Parasiten auch eine
besondere Wirkungsweise erwartet werden könnte. Die vielfachen Bemü-
hungen sind aber bis jetzt durchaus nicht von Erfolg gekrönt. Trotz
der grossen Bestimmtheit, mit der sich manche Autoren aussprechen, sehe
ich bis jetzt doch den Einwand, den ich in Uebereinstimmung mit vielen
anderen Beobachtern erhoben habe²⁾, dass es sich nelmlich bei den so man-
nichfaltigen als Parasiten ausgesprochenen Dingen nur um verschiedenartige
Degenerationsprodukte handle, noch in keiner Weise entkräftet. Es ist
hier nicht der Ort, diese Frage eingehender zu erörtern. Aber gesetzt, wir
hätten bestimmte Parasiten gefunden, so wäre damit doch noch nicht die
Art und Weise festgestellt, wie sie denn das Carcinom hervorrufen. Man
nimmt meist an, dass sie die Epithelien zu einem verstärkten Wachsthum
und damit zum Eindringen in das Bindegewebe anreizen. Aber das ist na-
türlich nur eine Vorstellung, die aus dem anatomischen Verhalten des Car-
cinoms abgeleitet wurde, aber sich bis jetzt nicht weiter begründen lässt.
Die andere Vorstellung, wenn wir von völlig in der Luft schwebenden Theo-
rien absehen, geht dahin, dass die Parasiten im Bindegewebe diejenigen Ver-
änderungen hervorrufen, welche dem Epithel das Vordringen gestatten. Diese
bis jetzt nur wenig betonte Meinung, die sich also an die Vorstellungen von
Thiersch anlehnt, würde sich den Thatsachen am besten anpassen. Freilich
denkt man sich die Veränderungen als eine Herabsetzung der Widerstands-
kraft des Bindegewebes. Wenn wir aber sahen, dass dieselben dem Charakter
entzündlicher Neubildung besitzen, so ist uns ein solches Verhalten als Wir-
kung von Parasiten besonders leicht verständlich, mögen diese nun im Epi-
thel, oder auch im Bindegewebe, oder allein in letzterem ihren Sitz haben.
Sie rufen die Wucherungen in der Bindesubstanz hervor und diese ihrerseits
bedingen auf die angegebene Weise die Absprengung und Isolirung der
Epithelzellen. In diesem Sinne kann man sich also der parasitären Auf-

¹⁾ Das Cylinderepithelcarcinom. Jena 1890.

²⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 1179. Diese Mittheilung ist in
Folge irrthümlicher Citirung einer von mir verfassten, lediglich refe-
rirenden Uebersicht in einer früheren Nummer derselben Zeitschrift
(1891. S. 13) von vielen späteren Beobachtern übersehen worden.

fassung des Carcinoms anschliessen. Die Mikroorganismen wären dann allerdings nur die ersten Erreger der Krebswucherung, weiterhin kämen sie für das Wachsthum der Epithelien nicht mehr in Betracht. Eine solche Vorstellung schliesst aber nicht aus, dass auch andere, eine chronische subepitheliale Entzündung hervorrufende Ursachen für das Carcinom von Bedeutung sein können. Die Parasiten stellten dann nur einen Theil der ursächlichen Momente dar.

Was nun meine hierhergehörigen Beobachtungen an beginnenden Carcinomen angeht, so erwähne ich zunächst, dass ich intraepitheliale Einschlüsse von verschiedenem Aussehen nur in geringer Zahl antreffe. Wären sie alle oder zum Theil als Parasiten aufzufassen, so würde ihre geringe Menge auffallend sein. Denn man sollte erwarten, dass sie gerade im Anfang des Prozesses, den sie hervorrufen sollen, nicht spärlich, sondern reichlich sein würden. Sie stellten sich meist dar als homogene, in Vacuolen liegende Gebilde.

Aber eines anderen Befundes muss ich noch Erwähnung thun. Bei mehreren Carcinomen, insbesondere wieder bei dem dritten Lippenkrebs fand ich im Bindegewebe homogene rundliche Dinge von der Grösse etwa einer abgerundeten Epithelzelle oder etwas kleiner. Sie zeigten keine weitere Eigenthümlichkeit, keinen Kern. Die Gebilde lagen einzeln oder zu vielen im Bindegewebe und zwar meist in der Nähe der durch die beschriebenen Veränderungen ausgezeichneten Epithelzapfen, so dass sie da, wo sie sehr dicht angeordnet waren, bei schwacher Vergrösserung wegen der übereinstimmenden Färbung eine Fortsetzung derselben vortäuschen. Diese homogenen Körper stimmten in der Hauptsache mit den intraepithelialen überein, die aber nicht selten einen, wenn auch nicht immer sehr deutlichen Kern zeigten. Wenn man Neigung hat, die homogenen Einschlüsse im Epithel für Parasiten zu halten, wird man dies gewiss auch den jetzt in Rede stehenden Dingen gegenüber thun. Ihr Verhalten geht aus der Figur 6 hervor, die uns zugleich wieder in ausgeprägter Weise das Bild der Isolirung von Epithelzellen vorführt. Wir sehen sie theils völlig getrennt in dem zellreichen Bindegewebe liegen, theils noch durch Ausläufer mit dem Zapfen zusammenhängen. Die Zahl der homogenen Körper ist recht gross, kann aber an anderen als der in der Zeichnung wiedergegebenen Stelle noch erheblicher sein. Ich finde an ihnen keine Eigenthümlichkeit, welche sie als Parasiten charakterisiren könnte und bin daher geneigt, sie für Degenerationsprodukte zu halten und zwar wahrscheinlich für abgestorbene und homogen umgewandelte Epithelzellen, an denen wir die gleiche Umwandlung innerhalb der Zapfen ja auch vorgehen sehen.

Wir können nunmehr die Schilderung der Wachstumsverhältnisse des in die Tiefe verlagerten Epithels, die wir auf S. 454 abbrechen, weiter fortführen. Wir hatten zuletzt angenommen, dass die im Bindegewebe liegenden Epithelzellen durch ihre Ver-

mehrerung Alveolen bilden können, die durch weiteres continuirliches Wachsthum die epithelialen Züge erzeugen, welche das Carcinom charakterisiren. Indessen ist dies zunächst nicht immer der Fall. Vergewärtigen wir uns die Situation, so haben wir es mit einzelnen oder gewöhnlich mehreren, von einem gemeinsamen Zapfen herstammenden Epithelzellen zu thun, die in einem vorwiegend aus Zellen zusammengesetzten Bindegewebe liegen. Vermehren sie sich nun, so müssen sie nicht nothwendig einzelne in sich geschlossene Gruppen bilden, sondern ihre Abkömmlinge können sich auch eben so gut einzeln hinter und neben einander zwischen den Elementen der Bindesubstanz verschieben, wobei sie vor Allem die Richtung einhalten werden, die durch die von den Gefässen abhängige Struktur des Bindegewebes, durch den Verlauf der Saftspalten vorgezeichnet ist. Diese Möglichkeit ist nicht nur theoretisch construiert, sondern man kann sich leicht überzeugen, dass sie den Thatsachen entspricht. Bei Betrachtung des dritten Lippenkrebses sehe ich in seinen mittleren Theilen in dem Bindegewebe eine Anzahl runder, strangförmiger oder polymorpher Alveolen, die aber nicht scharf begrenzt sind, deren Rand sich vielmehr in das umliegende zellreiche Gewebe verliert. Wir dürfen vermuthen, dass diese Erscheinung auf ähnlichen Zuständen beruht, wie wir sie oben an den Epithelzapfen kennen lernten und bei genauerer Betrachtung sehen wir in der That, dass auch hier Epithel- und Bindegewebszellen sich in derselben Weise wie dort (vergl. Fig. 2 und 4) zwischen einander schieben. Aber dies Verhalten ist hier insofern noch ausgedehnter, als selbst die grössten Alveolen auch in ihren mittleren Abschnitten nicht nur aus Epithel bestehen, sondern in ähnlicher Weise, wie am Rande, wenn auch nicht so hochgradig durchbrochen erscheinen, durchsetzt mit Abkömmlingen des Bindegewebes, während die Epithelzellen gruppenweise oder einzeln netzförmig zusammenhängen und bald dichter, bald weiter aus einander liegen. Ich halte es nicht für erforderlich, von diesen Befunden eine Abbildung zu geben, da die Bilder in der Hauptsache identisch sind mit den in der Figur 5 wiedergegebenen. Wir müssen uns nur gegenwärtig halten, dass die Anfangsstadien, denen diese Abbildung

entspricht, in erster Linie durch Eindringen der Bindegewebszellen zwischen die Epithelien und erst secundär durch Tiefenwachsthum der letzteren zu Stande kommen, während die uns jetzt beschäftigenden Verhältnisse durch die angegebene Einwanderung der isolirten Epithelzellen, bezw. ihrer Derivate, in die gleichzeitig weiter proliferirende Bindesubstanz entstehen.

So lange nun die Weiterverbreitung der Epithelien in dem zelligen neugebildeten Gewebe erfolgt, werden sich gut abgegrenzte Alveolen und Stränge kaum bilden können, da den Epithelien für ihr Wachsthum keine Grenze gesetzt ist, indem sie sich nach allen Richtungen gleich gut vermehren können. So sehen wir denn die scheinbar oder wirklich isolirt in der Tiefe liegenden Epithelhaufen des dritten Lippencarcinoms allmählich in die fast nur aus Zellen bestehende Umgebung übergehen. In ihren centralen Abschnitten kann sich allerdings nach und nach ein dichter Zustand herausbilden, dadurch dass die wuchernden Epithelien sich näher an einander legen und die bindegewebigen Elemente zwischen sich zusammenpressen. Auf den gleichen Umstand ist auch der so oft zu constatirende Zusammenhang der Alveolen mit dem Oberflächenepithel zurückzuführen, da die aus der Proliferation der isolirten Zellen hervorgehenden Epithelgruppen bei weiterer Vergrößerung wieder bis dicht an den Zapfen, von dem sie abstammen, herangelangen und so eine scheinbar continuirlich aus ihm herausgewachsene Fortsetzung desselben darstellen.

Erst wenn die Epithelvermehrung über die Grenze der lebhafteren Bindegewebsneubildung hinaus ist, gestalten sich die Verhältnisse etwas anders. Die in die Grundsubstanz sich vorschiebenden Zellen werden naturgemäss in der Richtung des geringsten Widerstandes wachsen, den durch die Lymphströmung gegebenen Bahnen folgen. Es sind dies zunächst nicht eigentliche Lymphgefässe, sondern Systeme zusammenhängender Lymphspalten, wie sich aus den weiteren Ausführungen noch genauer ergeben wird. Dringen nun die Epithelien in diese Räume vor, die wir uns als die in bestimmten Richtungen angeordneten Maschen eines bindegewebigen Netzwerkes zu denken haben, so entstehen schmalere oder breitere Züge und je nachdem auch grössere vielgestaltige Gruppen, die alle so lange sich nicht

scharf gegen die Umgebung absetzen, als hier noch Spalten vorhanden sind, in welche die Epithelien hineinwachsen können. Ist das nicht mehr der Fall, stösst hier derberes Gewebe an, so grenzen sich die mit Epithel durchsetzten Abschnitte um so schärfer gegen die Nachbarschaft ab, je dichter sie durch Vermehrung der Epithelien in sich gefügt sind. Das bindegewebige Reticulum aber, in welches die letzteren vordringen, bleibt in den so entstehenden Alveolen zwischen den Epithelzellen erhalten.

Sehen wir uns zur Illustration dieser Verhältnisse einige Präparate und zwar zunächst ein Carcinom der Lippe an, welches schon eine ziemlich derbe, flache, oberflächlich zerfallene Neubildung repräsentirt. Unter dem Mikroskop erkennen wir, dass das Tumorgewebe schon einen recht beträchtlichen Bezirk einnimmt und heerdweise zwischen die Bündel quergestreifter Musculatur vorgedrungen ist. Das zu Grunde liegende Bindegewebe zeigt vielfach, besonders in den Randtheilen zellige Infiltration, meist aber ist es zellärmer, faseriger und bald streifig, gewöhnlich aber und zwar vor Allem in der Umgebung der alveolären Bildungen ausgesprochen reticulär. Hier finden wir dann in dem Netzwerk schmale, lange, eckige und unregelmässige, stark gefärbte, in den Maschen aber einzelne grosse, ovale, sehr wenig tingirte Kerne. Erstere sind die eigentlichen fixen Elemente, letztere die Endothelien der Lymphspalten. In diesem Bindegewebe treten nun zahlreiche grössere und kleinere Alveolen, breite und schmale, strang- und netzförmig angeordnete Züge hervor, die entweder scharf abgegrenzt oder, insbesondere die grösseren Haufen, nur undeutlich abgesetzt sind. Studirt man dies letztere Verhalten bei starken Vergrösserungen (Fig. 7), so bemerkt man, dass die reticuläre Stützsubstanz einerseits nach aussen in zellig infiltrirtes oder faseriges Gewebe übergeht oder zwischen die Muskeln ausstrahlt, während sie andererseits gegen das Centrum der Alveolen hin zwischen den zunächst in Zwischenräumen liegenden Epithelzellen angetroffen wird, um weiter nach innen in dem dichteren Aufbau undeutlicher zu werden, so dass nur noch die charakteristischen Kerne gut hervortreten, die aber hier relativ spärlicher sind, weil sie durch die vermehrten Epithelien aus einander gedrängt wurden. In

der Randzone also, welche hauptsächlich in der Figur 7 wiedergegeben ist, sieht man die Epithelzellen einzeln oder reihen- und gruppenweise in die Lücken des Reticulums eingelagert, dazwischen dann Theile des Netzwerkes ohne Epithel, welches sich weiter nach aussen ganz verliert. Würde es in den Randtheilen ebenfalls alle Lücken des Reticulums ausfüllen, so hätten wir damit die Struktur, wie sie im Inneren der Zellhaufen bereits ausgebildet ist. Wenn wir nun in letzteren Abschnitten zwischen den Epithelzellen meist nur noch die Kerne der Bindegewebszellen gut wahrnimmt, so kommt es andererseits doch auch vor, dass dickere Fasern und zuweilen, wie aus der Figur 7 verständlich wird, vereinzelte Muskelfasern sichtbar sind (bei a, a).

Die schmaleren, in Zügen und Netzen angeordneten epithelialen Gebilde zeigen durchschnittlich eine etwas bessere Begrenzung, als die grossen Haufen. Aber auch an ihnen kann man leicht nachweisen, dass sie durch ein in bestimmten Richtungen erfolgendes Vordringen der Epithelzellen in die Gewebsspalten entstehen und dass sie dem entsprechend meist auch bindegewebige Bestandtheile einschliessen.

Ein zweites Carcinom, auf der Stirn entstanden, bietet wieder andere Befunde. Man sieht meist sehr scharf begrenzte, vielfach durch Spalten von dem Bindegewebe abgesetzte Alveolen in bekannter netzförmiger Anordnung. Betrachtet man sie aber bei starker Vergrösserung, so findet man zwischen den Epithelzellen zahlreiche dunkle, eckige, längliche, unregelmässig gestaltete Kerne, die besonders zahlreich am Rande der Alveolen zu finden sind, wie aus Figur 8 deutlich hervorgeht. Wir werden nach dem Vorhergehenden kein Bedenken tragen, die Kerne für bindegewebige anzusehen und finden diese Auffassung an solchen Stellen bestätigt, an denen der Prozess fortschreitet. Die grossen Alveolen senden in das angrenzende nicht carcinomatöse Gewebe vielfach schmalere Fortsätze aus, die offenbar noch im Wachsthum begriffene Dinge darstellen. Ausserdem trifft man auch ohne Zusammenhang mit grösseren Epithelhaufen verzweigte, seltener netzförmige Züge, die in das am Rande des Carcinoms befindliche mässig zellreiche, oder infiltrierte Bindegewebe ausstrahlen und auch ohne Zweifel werdende Krebsstränge sind. Sie heben sich alle durch dunklere Färbung gut ab. Bei schwacher

Vergrößerung wird man sie lediglich aus Epithel zusammengesetzt glauben, allein die genauere Betrachtung (Fig. 9) ergibt, dass sie in den äusseren, ihrem Ende nahe gelegenen Abschnitten oft noch gar keine Epithelzellen enthalten, sondern nur intensiv gefärbte Kerne von bindegewebigem Charakter, die theils als Bestandtheile eines feinen Reticulums hervortreten, theils in den Lücken desselben liegen. Da das umgebende und insbesondere das in der Richtung der uns interessirenden Züge liegende Bindegewebe nicht entfernt so viele intensiv sich färbende Kerne enthält, so müssen sie zahlreicher geworden sein und zwar entweder dadurch, dass sie sich vermehrt haben, was aus vereinzelt Mitosen hervorgeht, oder dadurch, dass Zellen aus der Umgebung hierher gewandert sind, oder endlich auch dadurch, dass vorher nicht so stark sich färbende Kerne jetzt mehr Farbstoff aufnehmen. Auf letzteren Punkt möchte ich noch mit einigen Worten eingehen. Untersucht man das angrenzende Bindegewebe möglichst sorgfältig, so kann man in ihm Kerne wahrnehmen, die so blass sind, dass sie sehr leicht übersehen werden können, die aber im Uebrigen nach Form und Lagerung mit anderen stärker tingirten Bindegewebskernen übereinstimmen (s. Fig. 9 bei a). Es ist wohl anzunehmen, dass solche blasse Kerne durch lebhaftere Chromatinbildung stärker hervortreten können und in diesem Umstande liegt, wie ich glaube und wie ja auch von anderen Seiten schon gesagt worden ist, eine Erklärung für die Befunde, welche Grawitz zu seiner Schlummerzellentheorie führten. Es giebt eben in jedem Bindegewebe theils jene kaum sich färbenden, theils äusserst feine, schmale, aber Farbstoffe aufnehmende Kerne, die aber wegen ihrer geringen Masse nur wenig in's Auge fallen. Beide können bei entzündlichen und sonstigen Prozessen anschwellen, das zugehörige Protoplasma vermehrt sich gleichfalls und so tauchen in der That sehr schnell Zellen auf, die früher nur undeutlich hervortraten, die aber nach ihrer Vergrößerung gewiss auch weiterer Vermehrung fähig sind. Werden sie nun so in kurzer Zeit viel besser sichtbar als vorher, so imponirt uns mit einem Male das Bindegewebe durch seinen scheinbar ganz neu entstandenen Reichthum an Zellen. Aber diese waren ja doch schon vorher vorhanden, wenn auch in einem, wenn ich so sagen soll, redu-

cirten Zustände. Kann ich also in diesem Punkte Grawitz eben so wenig beistimmen wie viele andere Beobachter, so ist mir doch so viel sicher, dass seine Befunde nicht nur auf Verwechslungen mit neugebildeten und zugewanderten Elementen zu beziehen sind, sondern dass in der That in dem angedeuteten Umfange eine Art „Erwachen“ stattfindet, aber freilich nur so, dass bis dahin wenig entwickelte, oder in eine Art Ruhezustand versetzte Zellen wieder grösser und vermehrungsfähig werden. Aber darauf beruht freilich nicht allein die Zunahme der zelligen Elemente, sondern es kommt die Emigration, vor Allem aber die Proliferation der Bindegewebszellen hinzu.

Kehren wir nun nach dieser Abschweifung zu unserem Objecte zurück, und betrachten uns von Neuem jene schmalen Züge (Fig. 9 bei b), so bemerken wir bei Annäherung an die grossen Alveolen, dass zwischen den besprochenen Bindegewebskernen bald grosse Kerne auftreten, die nach ihrer Uebereinstimmung mit denen der Epithelhaufen offenbar epithelialer Natur sind und die nun in der gleichen Richtung weiter an Zahl zunehmen. Zwischen ihnen aber bleiben die bindegewebigen Kerne erhalten und auch die Fasern des Reticulums kann man vielfach noch wahrnehmen. Ja auch dicke Faserzüge findet man gelegentlich in den grossen Alveolen eingeschlossen (Fig. 9 bei c). So entsteht allmählich das auch in Figur 8 wiedergegebene Bild. Durch dichte Aneinanderlagerung der Epithelzellen innerhalb der gegebenen Bahnen grenzen sich dann die Haufen so gut nach aussen ab, dass sie sich in Folge der Härtung sogar von dem Gerüst zurückziehen können, so dass die bekannten Spalten zwischen Epithel und Bindegewebe entstehen. Aber auch bei den umfangreichsten Alveolen sieht man zuweilen noch dicke Fasern aus dem Bindegewebe in sie übertreten und sich zwischen den Epithelien verlieren. Diese grossen Zellhaufen kommen aber nicht allein durch Wachsthum anfänglich kleinerer zu Stande, sondern auch dadurch, dass sich mehrere kleinere Züge an einander legen und verschmelzen. Man kann diese Genese an dem Aufbau der fertigen Alveolen oft noch gut erkennen. Daraus erklärt es sich auch, dass die Bindegewebskerne selbst in den grössten Epithelgruppen noch reichlich wahrnehmbar sind, während man bei Entstehung derselben durch

Wachsthum kleiner Alveolen eine relative Abnahme beobachten müsste.

Bemerkenswerth ist es aber unter allen Umständen, dass der Krebswucherung eine Veränderung an den Bindegewebskernen und zum Theil auch eine Vermehrung derselben vorausgeht. Ich werde auf diese der Entwicklung des Carcinoms vauseilenden Prozesse sogleich noch mit einigen Worten eingehen.

Die beiden zuletzt betrachteten Fälle, denen sich manche andere anreihen liessen, stimmen nun darin überein, dass die Epithelien nicht in geschlossenen Zügen vordringen, sondern einzeln in die Bindegewebspalten hineinwachsen und so das reticulär angeordnete Gewebe durchsetzen. Bei diesem Prozess, der in bestimmten Richtungen vor sich geht, bleiben die Bestandtheile der Stützsubstanz zwischen den Epithelien erhalten. So bestehen dann also die alveolären Gebilde nicht nur aus Epithel, sondern auch aus Abkömmlingen des Bindegewebes.

Wie lange wird nun dieses Verhalten andauern? Gewiss nur so lange, bis das Epithel über die Grenze des reticulär angeordneten Bindegewebes hinaus in grössere Lymphbahnen gelangt, in denen es ungehindert in geschlossenen Zügen vordringen kann.

In vielen, vielleicht in den meisten anderen Fällen, sind aber die Alveolen schon frühzeitig nur aus Epithel zusammengesetzt, in dem schon die ersten isolirt in das Bindegewebe verlagerten Zellen sich zu soliden Haufen vermehren, die dann geschlossen weiter vordringen.

Kommen nun ähnliche Vorgänge wie die ausführlich beschriebenen auch an anderen Arten von Carcinomen vor? Ich will diese Frage hier nur eben aufwerfen, ohne mich auf ihre Beantwortung einzulassen, da mir beginnende Drüsen- und Cylinderzellenkrebsse nicht zu Gebote standen. Dieselben sind ja zweifellos noch viel schwerer zu bekommen, als die Anfangsstadien der Hautkrebsse. So viel ich aber sehe, lässt sich von vornherein nichts dagegen anführen, dass nicht auch bei diesen Formen die bindegewebige Wucherung im Anfang einen eben solchen Umfang annehmen und zu ähnlichen Absprengungen von Epithelzellen Veranlassung geben sollte, wie bei den Carci-

nomen der äusseren Haut. Die bisherigen Erfahrungen, insbesondere die Untersuchungen von Hauser ergeben freilich nach dieser Richtung keinen Anhaltspunkt. Es ist aber auch sehr wohl denkbar, dass die bindegewebigen Wucherungsprozesse in anderer Weise ihren Einfluss geltend machen. Denn da es vor Allem darauf ankommt, dass die Epithelien nicht mehr in normalem Zusammenhang mit den oberen Drüsentheilen sind, dass sie also ihre Proliferation nicht mehr wie gewöhnlich in die Richtung gegen die Oberfläche geltend machen können, so wäre durch eine Abschnürung der untersten Enden der entweder durch Wachstum nach unten oder durch die Bindegewebzunahme nach oben verlängerten Drüsen dasselbe erreicht, wie bei den Hautkrebsen durch ein Eindringen des Bindegewebes zwischen die Epithelien. Eine derartige Abschnürung läge ja aber bei einer stärkeren Massenzunahme des Bindegewebes und bei dem oft deutlich gewundenen Zustande der unteren Drüsenden durchaus im Bereich der Möglichkeit. Die Veränderung des Bindegewebes durch die oben beschriebenen Wucherungsprozesse wäre aber der Grund, weshalb die so abgeschnürten Theile nicht, wie das sonst der Fall sein würde, einer cystösen Umwandlung anheim fielen, sondern, der normalen Drüsenbildung vergleichbar aber unaufhaltsam in die Tiefe vordrängen. Die beständigen Regenerationsprozesse im Fundus der Darmdrüsen lassen das Epithel befähigt erscheinen, solche Proliferation einzugehen. Die Gesichtspunkte für das weitere Wachstum des Carcinoms wären ja dann weitherhin dieselben wie bei den Hautcarcinomen.

Was aber den Einschluss bindegewebiger Bestandtheile in die epithelialen Alveolen angeht, so sei noch hervorgehoben, dass man zwar nicht bei Cylinderzellenkrebsen, wohl aber bei Mammacarcinomen und vielleicht auch bei anderen Drüsenkrebsen Gelegenheit hat, ähnliche Beobachtungen zu machen. In den Randtheilen solcher Tumoren sah ich sehr deutlich, dass die Krebsalveolen durchaus nicht continuirlich in das Binde- bzw. Fettgewebe vordrangen, sondern dass sich die Epithelien ebenfalls einzeln und reihenweise in die Spalten des kernreicheren Gewebes vorschoben und in entsprechender Weise, wie oben beschrieben wurde, die Zellen desselben zwischen sich ein-

geschlossen, so dass diese auch in den fertigen Alveolen noch deutlich erkennbar sind.

Zum Schluss sei dann noch auf einen Punkt aufmerksam gemacht, der die Verbreitungsweise des Carcinoms betrifft. Es ist bekannt, dass das Bindegewebe auch über die Grenze der ersten zelligen Infiltration und Neubildung hinaus Veränderungen zeigt, die in einer Zunahme der Zellen bis zur zelligen Infiltration sich äussern können. Achten wir nun aber auf letztere genauer, so finden wir, dass sie keineswegs diffus auftritt, sondern bald mehr bald weniger fleckweise angeordnet ist. Es zeigt sich ferner, dass diese gruppenweise Zellanhäufung um Gefässe erfolgt, die man im Centrum derselben wahrnimmt. Klarer ist diese Beziehung zu Gefässen dort, wo die ausgebreiteteren Zellvermehrungen fehlen, nemlich in dem unter den krebsig entarteten Abschnitten gelegenen Gewebe, welches ja oft, wie z. B. in der Lippe auch quergestreifte Musculatur enthält. Hier finden wir dann in der Norm fehlende Bildungen, die uns als Rundzellenanhäufungen um kleinere arterielle Gefässe entgegen treten. So bilden sich theils unregelmässige Zellcomplexe, theils schärfer rundlich begrenzte, die wie kleine lymphatische Follikel aussehen und die ich mit solchen auch in Analogie setze. Wir finden um die Gefässe ein feines Reticulum mit eingelagerten Lymphocyten und grösseren protoplasmatischen Elementen. Die Form dieser Zellcomplexe kann auch langgestreckt sein, wie man dann deutlich sieht, wenn Gefässe der Länge nach durchschnitten wurden. Diese kleinen follikelähnlichen Zellansammlungen fanden sich bald mehr bald weniger zahlreich in grösserer und geringerer Tiefe zerstreut. Sie sind nicht völlig neue Bildungen, sondern sie entstehen aus schon normal vorhandenen, bisher noch nicht beachteten geringen Mengen reticulären Gewebes, welches man in der Umgebung von Gefässen, besonders der Haut von Strecke zu Strecke antrifft und welches unter verschiedenen, insbesondere entzündlichen Zuständen, bei denen ich zuerst darauf aufmerksam wurde, eine Zunahme erfährt. Ihre Bedeutung scheint mir darin zu liegen, dass sie wie lymphatische Apparate ein Filter für den Lymphstrom darstellen, welcher körperliche Bestandtheile, also auch Krebszellen zurückhält. Aus ihrer Gegenwart erklärt es sich somit, weshalb

das Carcinom so vielfach von der Bildung kleiner Knötchen in der Richtung des Lymphstromes begleitet ist, wie das Heidenhain¹⁾ für das Mammacarcinom gezeigt hat. Wir dürfen aber diese Bildungen weiterhin auch ebenso wie die Lymphdrüsen als Hemmnisse für die Generalisirung des Krebses betrachten.

Weshalb entwickeln sich nun aber diese lymphatischen Knötchen? Wir werden gewiss mit Recht daran denken, dass sie wie die Schwellung anderen lymphatischen Gewebes unter dem Einfluss mit dem Lymphstrom zugeführter schädlicher, entzündungserregender Substanzen entstehen. Dabei können wir uns vorstellen, dass die Ursache, welche die beschriebenen einleitenden Entzündungen hervorruft, auch die tiefer gelegenen Prozesse bedingt. Vom parasitären Standpunkt aus würde dieser Zusammenhang besonders leicht verständlich werden. Man kann aber auch der Meinung sein, dass die Veranlassung in der krebsigen Tiefenwucherung des Epithels gegeben sei, da wir auch oben in einem Falle eine der Epithelvermehrung voraus-eilende Zunahme der Bindegewebskerne fanden. Aber nicht das Vordringen des Epithels an sich wäre wahrscheinlich das veranlassende Moment, sondern der Umstand, dass aus den epithelialen Alveolen eine Resorption von Substanzen stattfindet, die durch einen Untergang von Epithelien entstehen. Denn in den Alveolen machen ja die Zellen entsprechende Metamorphosen durch, wie sie ihnen im normalen Gewebe zukommen. Die veränderten zerfallenden Zellen werden aber nun nicht mehr wie sonst nach aussen abgestossen, sondern können nur durch Resorption fortgeschafft werden, sofern sie nicht etwa an Ort und Stelle liegen bleiben. Ihre Anhäufung innerhalb der Alveolen erreicht aber niemals den Grad, den man nach Maassgabe der zahlreichen Mitosen erwarten sollte. Nun sagt man freilich, die Kerntheilungen seien ja lediglich der Ausdruck der Wachsthumsvorgänge des Carcinoms. Allein diese Auffassung scheint mir nicht zulässig. Denn soweit ich sehe, finden sich in einem Krebs viel mehr Mitosen als zu seiner Weiterverbreitung erforderlich ist. Wenn die Kerntheilungen alle zur Bildung nicht wieder verschwindender neuer Zellen verbraucht

¹⁾ XVIII. Congress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie.

würden, so müsste der Tumor, wie ein Vergleich mit gewöhnlichen Regenerationsvorgängen lehrt, viel rascher wachsen, als er es durchschnittlich thut. Ich meine also, dass ein grosser Theil der durch die Mitosen neugebildeten dem Untergang anheimfällt und resorbiert wird. Die Kachexie ist vielleicht in erster Linie auf die Aufnahme der so gebildeten Zerfallsprodukte zurückzuführen.

Die Bildung der follikelähnlichen Knötchen giebt mir aber schliesslich noch zu einer weiteren Schlussfolgerung Veranlassung. Wenn die zellige Infiltration vielfach fleckweise auftritt und wenn die entstehenden Zellheerde so oft deutlich die Struktur lymphatischer Knötchen besitzen, so ist der Schluss erlaubt, dass die zellige Infiltration häufig nichts weiter darstellt, als die Zunahme eines normal in geringerem Umfange vorhandenen lymphatischen Gewebes.

Wir wollen schliesslich die gewonnenen Resultate in einigen Sätzen zusammenfassen:

Die Entwicklung eines Carcinoms der äusseren Haut wird eingeleitet durch lebhafte Proliferationsprozesse im Bindegewebe, welche zur Bildung einer subepithelialen mehr oder weniger dicken Schicht „zelliger Infiltration“ führen. Gleichzeitig erfolgt eine Verdickung des darüber gelegenen Epithels, welches aber zunächst noch keine Wachsthumsercheinungen zeigt, die zu einem Ueberschreiten seiner unteren Grenze führten. Die Verlängerung der Epithelzapfen beruht auf der in Folge der bindegewebigen Wucherungsprozesse eintretenden Erhöhung der Papillen. Die Metastasirung des Epithels in das Bindegewebe kommt nicht durch sein Vordringen in die Tiefe zu Stande, sondern dadurch, dass die Bindegewebszellen in die Epithelzapfen hineinwandern und hineinwuchern und die Zellen derselben aus einander drängen und isoliren. Von den so zwischen die Bestandtheile des neugebildeten Bindegewebes gelangten Epithelzellen geht die eigentliche Krebsentwicklung aus, indem sie Alveolen bilden und strangförmig tiefer in das Bindegewebe hineinwachsen. Dabei ordnen sie sich entweder völlig geschlossen an oder so, dass sie einzeln neben und hinter einander in die Spalten der Binde substanz vor-

dringen und die Bestandtheile derselben, Fasern und Zellen, zwischen sich einschliessen. Vermehren sie sich dann in solchen Abschnitten weiter, so können sie abgegrenzte Alveolen bilden, in denen aber zwischen den Epithelzellen noch die eingeschlossenen Theile des Bindegewebes wahrnehmbar bleiben.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel X—XI.

- Fig. 1. Beginnendes Carcinom der Lippe. Nach abwärts ziemlich scharf abgesetzte Bindegewebsneubildung („zellige Infiltration“) mit Verlängerung der Papillen.
- Fig. 2. Beginnendes Carcinom der Lippe. Zellreiche Bindegewebsneubildung und Verlängerung der Papillen. Zahlreiche neugebildete Gefässe. Undeutliche Begrenzung der Epithelzapfen gegen das Bindegewebe.
- Fig. 3. Bindegewebe aus Fig. 2 bei starker Vergrößerung.
- Fig. 4. Auseinanderdrängung und Isolirung spindelförmiger Epithelien durch Bindegewebszellen.
- Fig. 5. Auseinanderdrängung und Isolirung der Zellen eines Epithelzapfens durch eingewanderte Bindegewebszellen.
- Fig. 6. Isolirung von Epithelien durch Bindegewebszellen. Zahlreiche homogene Körper im Bindegewebe.
- Fig. 7. Rand eines im Bindegewebe liegenden Epithelhaufens. Vordringen der einzelnen und reihenweise geordneten Epithelien in die Bindegewebspalten.
- Fig. 8. Stück eines Epithelstranges eines weiter vorgeschrittenen Stirnkarzinoms. Zwischen den Epithelzellen vielgestaltige Bindegewebskerne.
- Fig. 9. Jüngere Stadien der Krebsentwicklung aus demselben Präparat. Vordringen von Epithelzellen in die Lücken eines kernreichen Bindegewebes. Einschluss von Bindegewebszellen zwischen das Epithel.