

## XXV.

# Nochmals über Ribbert's Theorie von der Histogenese des Krebses.

Von Prof. Dr. G. Hauser.

(Hierzu Taf. XVI und XVII.)

Nachdem mein erster Artikel<sup>1)</sup> über diesen Gegenstand bereits dem Drucke übergeben war, wurden von Ribbert<sup>2)</sup> weitere Untersuchungen über Carcinome veröffentlicht, durch welche er die von ihm aufgestellte Theorie über die Histogenese des Krebses beweisen zu können glaubt.

Diese neuesten Untersuchungen beziehen sich auf ein papilläres Lippencarcinom, auf ein beginnendes Carcinom des Uterus und auf ein beginnendes Magencarcinom. Besonders wichtig erscheinen Ribbert die bei der Untersuchung des beginnenden Magenkrebses erhobenen Befunde, welche er als beweisend erachtet, dass die von ihm vertretene, bei der Untersuchung von Plattenepithelkrebsen gewonnene Anschauung über die ersten Vorgänge bei der Krebsentwicklung auch für das Cylinderepithel-Carcinom Geltung haben.

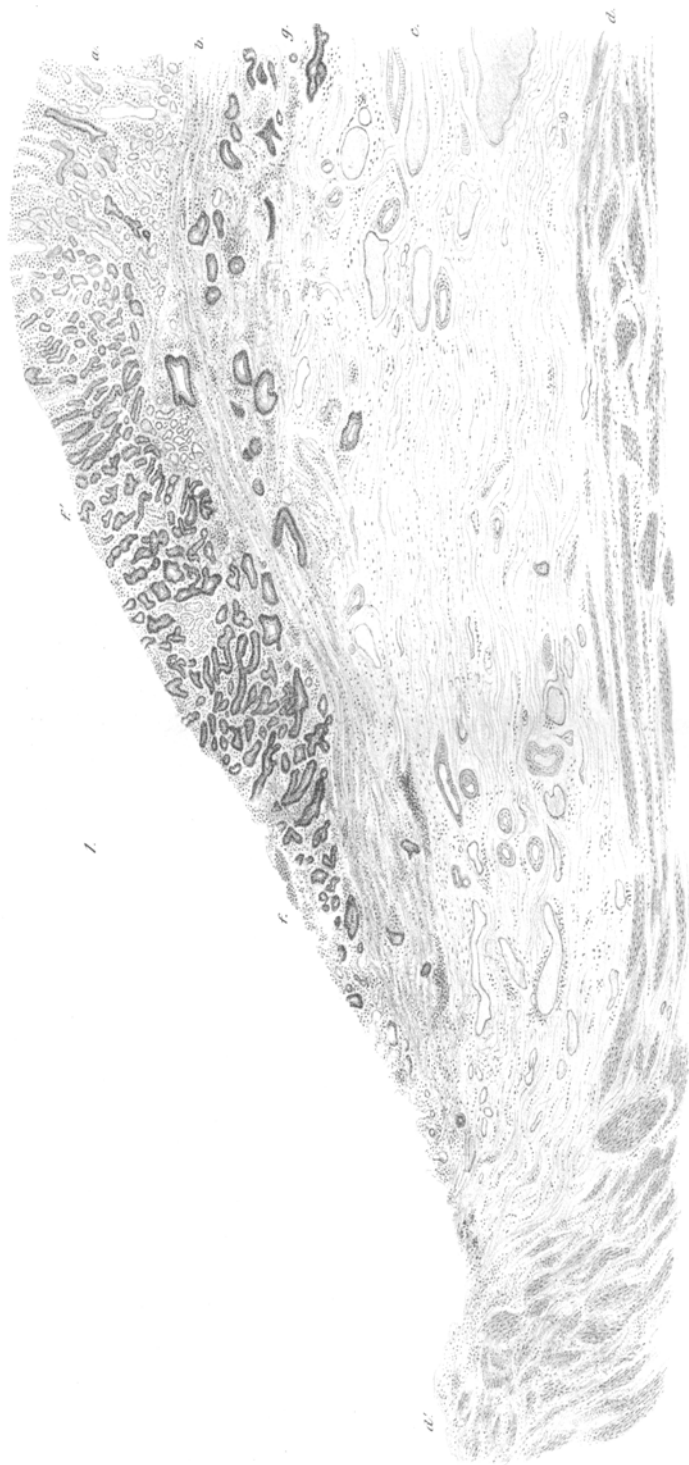
In dem betreffenden Falle handelt es sich um eine flache, beetartige, rundliche, etwa  $1\frac{1}{2}$  cm im Durchmesser haltende Erhebung der Schleimhaut in der Nähe des Pylorus. Auf dem Durchschnitt ging die Neubildung an ihrem Rande allmählich in die normale Schleimhaut über und auch die Abgrenzung nach der Submucosa erschien etwas verwischt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich nun eine deutliche krebsige Entartung der Schleimhaut. Ribbert schildert den histologischen Befund, welchen er durch 2 Skizzen erläutert, folgendermaassen<sup>3)</sup>: „In einzelnen Abschnitten finden

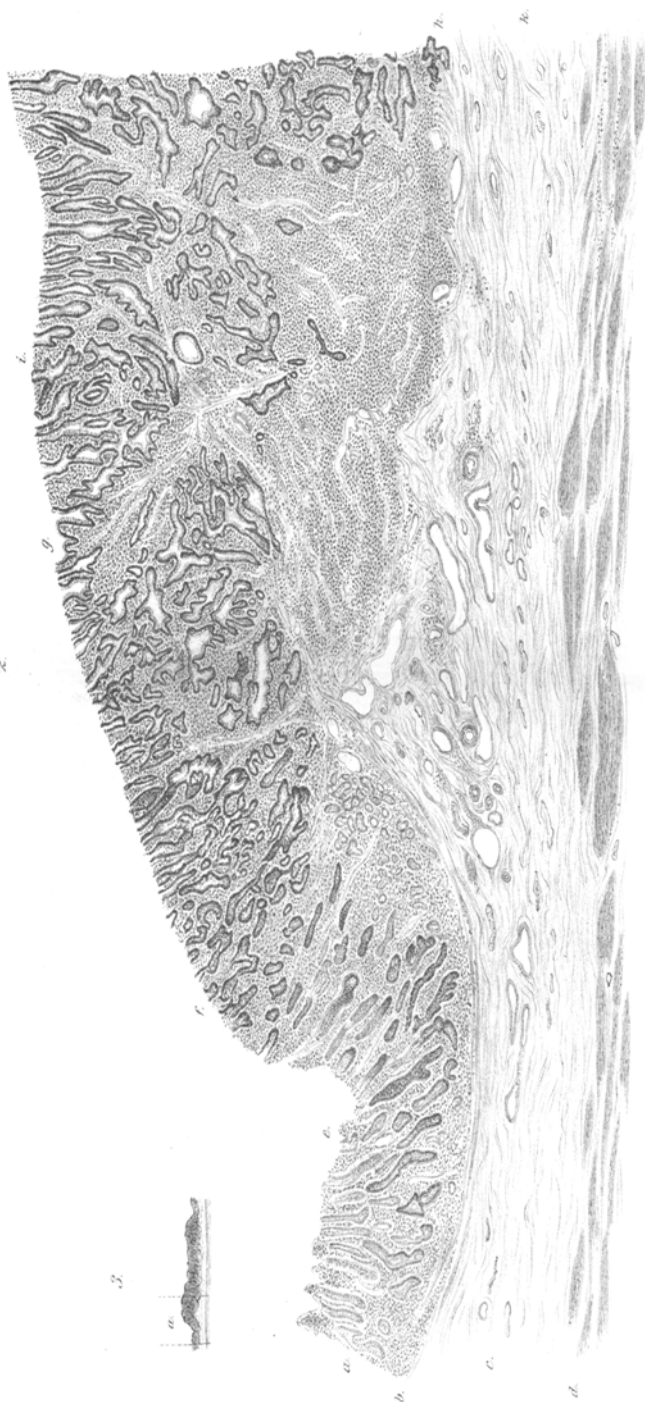
<sup>1)</sup> Dieses Archiv. Bd. 138. S. 482.

<sup>2)</sup> Ribbert, Weitere Untersuchungen über die Histogenese des Carcinoms, Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. V. S. 697,

<sup>3)</sup> a. a. O. S. 701.



2



sich, von der Oberfläche bis zur *Musc. mucosae* reichend, gut ausgebildete, aber verschmälerte Drüsenschläuche, zwischen denen das Bindegewebe sehr verbreitert ist. Die übrigen Theile der Neubildung sind zwar auch vorwiegend aus Epithel zusammengesetzt, aber es bildet hier kein typisches Gewebe. In den geringeren Graden der Veränderung erscheinen die Drüsen comprimirt, verkleinert, in anderen Fällen verschoben, unregelmässig contourirt. Am meisten aber fällt auf, dass sie in manchen, und zwar besonders in den der Submucosa nahe gelegenen Abschnitten wie zerrissen, in einzelne Theile zerlegt aussehen. So bemerkt man einzelne und in kleinen Gruppen zusammenliegende, oder zahlreichere, noch in Reihen geordnete Cylinderepithelien, die in die bindegewebige Stützsubstanz eingebettet sind. Auch halbmondförmig aneinandergereihte Epithelzellen sieht man und an der Concavität einer solchen Gruppe kann dann noch die Andeutung eines Lumens sichtbar sein, welches an anderen Stellen bei Vertiefung der halbmondförmigen Grube durch seitliche weitere Anlagerung von Epithelien deutlicher wird. So finden sich dann Uebergänge zu erhaltenen Drüsen.“

Das Schleimhautgewebe erwies sich ausserordentlich stark zellig infiltrirt; vielfach hatte die Infiltration mit Rundzellen zur Bildung lymphoider Knötchen geführt.

An zahlreichen Stellen wurde von Ribbert ein Durchbruch der entarteten Drüsen durch die *Muscularis mucosae* in die Submucosa beobachtet, welche von der epithelialen Wucherung etwa bis zur Hälfte durchsetzt wird.

In der Umgebung dieser Wucherungen, welche „entweder keine typische Anordnung zeigen und aus zahlreichen oder wenigen Zellen zusammengesetzt sind, oder deutlich drüsigen Bau besitzen, aber dabei nicht regelmässig schlauchförmig, sondern ungleichmässig buchtig geformt erscheinen“<sup>1)</sup>, ist das submucöse Zellgewebe ebenfalls dicht zellig infiltrirt.

Als wesentlich und ausschlaggebend für das Zustandekommen des Krebses betrachtet nun Ribbert in diesem Falle die geschilderte „unregelmässige Zerlegung der Drüsen in

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 704.

grössere und kleinere Theile, in Gruppen von Epithelien, die so aus ihrem natürlichen Zusammenhange getrennt, für sich in das Bindegewebe gelangten, in dasselbe metastasirt wurden“. Dabei betont Ribbert ausdrücklich, „dass die Unregelmässigkeiten des Epithels oberhalb der Muscularis nicht bereits der Ausdruck einer carcinomatösen Tiefenwucherung sind, die etwa von den durch Bindegewebswucherung in die Höhe gedrängten Drüsen ausgegangen wäre“<sup>1)</sup>.

Dass man, so lange die Drüsenwucherung die Muscularis mucosae nicht überschreitet, von keiner carcinomatösen „Tiefenwucherung“ sprechen kann, ist wohl selbstverständlich; Ribbert will aber damit sagen, wie dies mit Sicherheit aus einer vorhergehenden Aeusserung (S. 703) zu entnehmen ist, dass jene merkwürdige Form der Drüsenwucherung innerhalb der Schleimhaut überhaupt noch nicht krebsiger Natur sei.

Diese Auslegung erscheint nun in der That sehr gezwungen. Ribbert selbst giebt an, dass sich dieses so charakteristisch veränderte Schleimhautgewebe continuirlich durch die Muscularis mucosae in die Submucosa fortsetzt und aus seiner Beschreibung geht hervor, dass die dort vorhandene epitheliale Wucherung sich histologisch in nichts von jener in der Schleimhaut unterscheidet.

Bei dieser absoluten histologischen Uebereinstimmung der epithelialen Wucherung in der Schleimhaut und in der Submucosa ist doch die Annahme weit mehr gerechtfertigt, dass auch die Wucherung in der Schleimhaut bereits einen krebsigen Charakter trägt, um so mehr, als derartige Drüsenwucherungen eben nur bei Krebsen beobachtet werden. Aber freilich eine solche Auffassung wäre mit der Ribbert'schen Theorie nicht gut vereinbar, denn zuerst muss ja die „Metastasirung“ erfolgen und diese Metastasirung muss an sich normales Epithel befähigen, ein „carcinomatöses Tiefenwachsthum“ einzugehen.

Ich kann es nur lebhaft bedauern, dass Ribbert meine Monographie über den Cylinderepithelkrebs bei seinen eigenen Untersuchungen so wenig berücksichtigt hat.

Denn wenn Ribbert meine Arbeit eines eingehenderen Stu-

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 705.

diums gewürdigt hätte, so hätte es ihm nicht entgehen können, dass die Histologie des Magencarcinoms eine so ausserordentliche Mannichfaltigkeit bietet, dass es ganz unmöglich erscheint, aus dem bei der Untersuchung eines Magencarcinoms gewonnenen Befunde allgemeine Schlüsse auf die Histogenese des Magencarcinoms zu ziehen.

Ribbert hätte ferner finden müssen, dass gerade dasjenige histologische Verhalten, welches er als wesentlich und typisch für den Beginn der Krebsentwicklung betrachtet, für letzteren auch beim Magenkrebs durchaus nicht typisch ist, indem gerade im Magen relativ häufig auch schon sehr umfangreiche, einen grossen Theil des Magens einnehmende und dessen sämtliche Schichten durchsetzende Carcinome beobachtet werden, bei welchen die Wucherung fast überall, sowohl an den ältesten als auch an den jüngsten Theilen der Neubildung in der Schleimhaut, sowie in den tiefsten Schichten des Gewebes jenen merkwürdigen Charakter besitzt, wie ihn Ribbert für seinen Fall geschildert hat.

Ich habe diese eigenthümliche Art der epithelialen Wucherung, wie ich schon in meinem ersten Artikel erwähnt, als „diffuse epitheliale Infiltration“ bezeichnet und sie hauptsächlich bei gewissen Formen des Carcinoma cylindroepitheliale solidum, sowie beim Gallertkrebs des Rectums gefunden.

Dass die dort von mir geschilderten Verhältnisse thatsächlich mit den „Anfangsbildern“ Ribbert's völlig identisch sind, geht mit Sicherheit auch aus dessen eigener Beschreibung des beginnenden Uteruskrebses hervor. Dort heisst es <sup>1)</sup>: „Der grösste Theil der Neubildung aber, insbesondere die Randpartien boten unter dem Mikroskop ein wenig deutliches Bild. Das beruht darauf, dass hier das Epithel in einer Weise in das zellreiche Bindegewebe vorgedrungen war, wie wir es sonst bei Carcinomen nicht zu sehen gewohnt sind. Die Epithelzellen lagen vielfach einzeln oder in kleinen Gruppen, in schmalen Zügen und Strängen, eine hinter der anderen zwischen die Bindegewebszellen eingestreut und wo sie grössere Haufen bildeten, war meist die alveoläre Abgrenzung undeutlich, die Bindegewebszellen durch-

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 700.

setzten die alveolären Zellgruppen, an deren Rand vor Allem die beiden Zellarten zwischen einander geschoben erscheinen. Nur hier und da fanden sich in diesen Bezirken gut ausgeprägte, scharf begrenzte Alveolen. Somit haben wir hier dieselbe Erscheinung, die ich als typisch für das erste Vordringen des Epithels angegeben habe. Die isolirten, sich vermehrenden Epithelzellen schieben sich einzeln und reihenweise in die Spalten des zellig infiltrirten Bindegewebes vor. Das Bild ändert sich aber bald, indem durch umschriebene Wucherung und Einwachsen in grössere Lymphgefässe Zellhaufen und breitere Zellstränge entstehen. Jene charakteristischen Anfangsbilder sind also nur bei wenig ausgedehnten jungen Carcinomen anzutreffen<sup>1)</sup>).

Vergleicht man diese Schilderung mit den in meinem ersten Artikel citirten Schilderungen aus meiner Monographie über den Cylinderzellenkrebs, so muss man wohl zugeben, dass eine grössere Uebereinstimmung nicht leicht erzielt werden kann, wenn 2 Beobachter von einander unabhängig einen so complicirten Vorgang beschreiben.

Es giebt aber nicht allein Cylinderepithelkrebs, für welche dieses merkwürdige histologische Bild in allen ihren Theilen charakteristisch ist, so dass also solche Krebse ein ganz bestimmtes histologisches Gepräge haben, sondern wir finden diese von Ribbert gerade für das erste Vordringen des Epithels für typisch erklärte Form der epithelialen Wucherung, wie ebenfalls in meinem früheren Artikel bereits ausführlich erörtert wurde, sehr häufig auch bei anderen Formen des Cylinderepithelkrebses gerade in den tieferen Schichten der Neubildung.

Da nun aber Ribbert in seiner ersten Abhandlung selbst erklärt hat, dass das histologische Bild jenes ersten Vordringens des Epithels in der Hauptsache identisch ist mit demjenigen bei der primären „Metastasirung“ des Epithels<sup>2)</sup>, so sehen wir also in der That, dass das von Ribbert für den ersten Beginn des Magenkrebses für typisch erklärte histologische Verhalten nicht allein bei der weiteren

<sup>1)</sup> Die gesperrt gedruckten Sätze sind im Original nicht gesperrt gedruckt.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv. Bd. 135. Hft. 3. S. 458 und 459.

Ausbreitung der krebsigen Wucherung auch in den tiefsten Gewebsschichten stets wiederkehren, sondern selbst die gesammte krebsige Neubildung vom Anfang bis zum Ende beherrschen kann.

Bei der völligen Identität des histologischen Bildes für den Anfang und das spätere Wachsthum einer Krebsgeschwulst erscheint es aber meines Erachtens nicht gerechtfertigt, diesem histologischen Bilde, wie dies Ribbert thut, zwei völlig entgegengesetzte Bedeutungen beizulegen, indem man beim Beginn der krebsigen Wucherung dasselbe auf eine passive Zerlegung der epithelialen Gebilde, beim späteren Wachsthum aber auf ein actives Vordringen des Epithels zurückführt.

Vor Allem aber ist es mit der Ribbert'schen Theorie völlig unvereinbar, dass im Magen und im Dickdarm auch Krebse vorkommen, welche selbst in jenem allerersten von Ribbert in seinem Falle beobachteten Anfangsstadium das von ihm für den Beginn des Krebses als typisch bezeichnete histologische Bild durchaus vermissen lassen.

Ribbert ist freilich der Meinung, dass „in der Literatur sich bisher kein Fall von beginnendem Magencarcinom verzeichnet finde, welches so in den ersten Anfangsstadien der Entwicklung gewesen wäre“<sup>1)</sup>, wie das von ihm beschriebene.

Allein ich habe in meiner Monographie nicht weniger als 7 ganz junge Cylinderepithelkrebse (No. 35, 36, 39b, 40b, 41b, 42c und d) geschildert, von welchen bei 4 die krebsige Wucherung die Submucosa noch nicht überschritten hatte (No. 36, 39b, 40b, 41b); von letzteren war in 2 Fällen (No. 36 und 40b) die krebsige Neubildung ganz ähnlich wie im Ribbert'schen Falle erst etwa bis zur Mitte der Submucosa vorgedrungen.

Während nun gerade bei manchen der etwas vorgeschritteneren Fälle (36, 39b und 42c) die Ribbert'schen „Anfangsbilder“ der krebsigen Wucherung hauptsächlich in den tieferen Gewebsschichten an verschiedenen Stellen mehr oder weniger deutlich entwickelt sind und bei der unter 42d be-

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 706.



schriebenen Geschwulst die epitheliale Neubildung durchaus, von der Schleimhaut bis in die tiefsten Schichten der Muscularis herab, diesen merkwürdigen histologischen Typus trägt, ist gerade bei den beiden jüngsten Fällen (No. 36 und 40b) auch nicht die geringste Andeutung von diesen Anfangsbildern Ribbert's zu sehen.

In dem einen Falle (No. 36) handelt es sich um ein chronisches Magengeschwür mit eben beginnender krebsiger Entartung. Die Beschreibung des Präparates lautet: „Unmittelbar vor dem Pylorus befindet sich an der kleinen Curvatur ein ovales, 4 cm langes und 2 cm breites, treppenförmig abgestuftes, bis auf die Serosa reichendes Geschwür mit glattem Grunde, dessen Längsaxe senkrecht zur Längsaxe des Magens verläuft. Die Schleimhaut des Geschwürsrandes ziemlich stark gewulstet und in einer  $\frac{1}{2}$ —1 cm breiten, gegen die Peripherie hin zackig begrenzten Zone etwas gelblich durchscheinend, wie markig infiltrirt. An der dem Fundus zugekehrten Seite des Geschwüres ist die benachbarte Schleimhaut strahlig herangezogen; etwa 1 cm von dem geschilderten Geschwür entfernt ein zweites, kaum 1 cm im Durchmesser haltendes, einfaches Geschwür.“

Die mikroskopische Beschreibung lautet (meine Monographie, S. 230): „Bei der mikroskopischen Untersuchung des grösseren, dicht vor dem Pylorus gelegenen Geschwürs erscheinen im Bereiche der markigen Infiltration des Schleimhautrandes sämtliche Drüsen in hohem Grade adenomatös entartet. Dieselben sind stark erweitert, vielfach gewunden und ausschliesslich mit sehr schön entwickeltem, dicht gedrängtem Cylinderepithel ausgekleidet, dessen Zellen bei einer Breite von 0,004—0,007 mm eine Höhe von 0,02—0,04 mm erreichen. Die Kerne sind durchaus an die Basis der Zelle gerückt, 0,012—0,018 mm lang, von lang gestreckt ovaler Form; bei Tinction mit Alauncarmin färben sich die Kerne intensiv roth und der Zellenleib zeigt in hohem Grade jene bräunlich-rothe Färbung, welche auch die das Rectumcarcinom einleitende Drüsenwucherung auszeichnet. Auch finden sich im Epithel der entarteten Drüsen sehr zahlreiche, ziemlich gut erhaltene, indirecte Kerntheilungsfiguren vor. Nach der Peripherie hin verliert sich die Veränderung der Drüsen allmählich, indem die entarteten Drüsenschläuche spärlicher werden,

häufig auch die Entartung nur den unteren Drüsenabschnitt betrifft. Dagegen haben die Wucherungen unmittelbar am Geschwürsrande innerhalb einer 2—3 mm breiten Zone die *Musc. mucosae* durchbrochen und verbreiten sich in der Form von gewundenen, mit Ausläufern und Ausbuchtungen versehenen Zellenschläuchen von sehr unregelmässiger Breite in den oberen Lagen der *Submucosa*, ohne jedoch bis in die *Muscularis* vorzudringen<sup>1)</sup>. Auch in den tieferen Wucherungen findet man zahlreiche wohlerhaltene Kerntheilungsfiguren. In der Umgebung der Wucherungen ist das Gewebe verdichtet und häufig stark kleinzellig infiltrirt. Auch sonst erscheint das Bindegewebe der *Submucosa* gegen den Geschwürsgrund hin sehr dicht und kernreich und allenthalben von Rundzellen durchsetzt. Das Gleiche gilt auch für die leicht verdickte *Muscularis*, welche sich im Bogen nach dem Geschwürsgrunde hinaufkrümmt und auf dem senkrechten Durchschnitt, wie ein rundlicher Stumpf in den Geschwürsgrund hineinragt. Der letztere wird von dem mächtig verdickten und verdichteten, kernreichen, an der Oberfläche nekrotischen Bindegewebe der *Subserosa* gebildet und ist vollkommen frei von epithelialen Wucherungen“ (vergl. Taf. XVI. Fig. 1).

Der zweite Fall (No. 40b) betrifft ein kleines primäres medullares Carcinom am Pylorus; dasselbe fand sich gleichzeitig neben einer ausgebreiteten, ebenfalls primären krebsigen Infiltration der hinteren Magenwand.

Die Beschreibung des Magens lautet im Auszug folgendermaassen: „... Etwa 1 cm vom Pylorus entfernt befindet sich an der hinteren Wand eine ungefähr  $2\frac{1}{2}$  cm im Durchmesser haltende, runde, scharf begrenzte, wulstig erhobene, wie markig infiltrirte und in der Mitte leicht ulcerirte Stelle. Einige Centimeter hinter derselben beginnend zeigt sich die hintere Magenwand in grosser Ausdehnung, beiläufig 8 cm in der Länge und 7 cm in der Breite, ziemlich derb beetartig infiltrirt u. s. w.“

Von Interesse ist es, dass in diesem Falle die umfangreiche krebsige Infiltration namentlich in der entarteten Schleimhaut in exquisiter Weise den von Ribbert als für den Beginn des

<sup>1)</sup> Im Original nicht gesperrt gedruckt.

Magenkrebses typisch bezeichneten Charakter trägt; in der Submucosa finden sich neben jener merkwürdigen diffusen Wucherungsform ganz wie in dem Ribbert'schen Falle auch umfangreichere Krebskörper in den erweiterten Lymphgefässen.

Dagegen besitzt das kleine Carcinom am Pylorus einen rein und exquisit adenomatösen Charakter.

„Der kleine, nahe am Pylorus gelegene Tumor erweist sich bei der mikroskopischen Untersuchung ebenfalls als ein primärer Krebsheerd, welcher in seinem histologischen Verhalten einen von dem bereits geschilderten Erkrankungsbezirk völlig abweichenden Charakter besitzt. Die Drüsen der nur in der Mitte des kleinen Tumors leicht ulcerirten, sonst aber stark verdickten Schleimhaut sind in hohem Grade adenomatös entartet; dieselben sind stark verbreitert, gewunden und vielfach verzweigt, oft mit leicht cystisch erweiterten Ausläufern versehen. Ueberall sind die entarteten Drüsen mit kräftig entwickeltem, häufig doppelschichtigem Cylinderepithel ausgekleidet, welches sich sehr dunkel tingirt und zahlreiche, noch ziemlich gut conservirte indirecte Kerntheilungsfiguren enthält. Das interglanduläre Bindegewebe ist ziemlich stark kleinzellig infiltrirt.

Diese entarteten Drüsen durchbrechen in reichlicher Anzahl die Muscularis mucosae, wo sie continuirlich in völlig drüsenschlauchähnliche, reich verzweigte und netzförmig anastomosirende, häufig ganz leicht cystisch erweiterte Wucherungen übergehen, welche von ziemlich regelmässigem, häufig aber doppelschichtigem Cylinderepithel gebildet werden. Das Epithel dieser Wucherungen zeigt das gleiche Verhalten, wie das der entarteten Drüsen und enthält ebenfalls zahlreiche indirecte Kerntheilungsfiguren. Die dicht gelagerten Wucherungen dringen etwa bis zur Hälfte der verdickten Submucosa ein<sup>1)</sup>, welche hier sehr kernreich und von stark erweiterten Venenstämmchen durchsetzt ist. Die Peripherie der krebsigen Wucherung wird von einer ausgesprochenen kleinzelligen Infiltrationszone begrenzt“ (vergl. Taf. XVII. Fig. 2 und 3).

Es sei ausdrücklich betont, dass auch eine wiederholte

<sup>1)</sup> Die gesperrt gedruckten Stellen im Original in einfachem Drucke.

Untersuchung der von diesen beiden Fällen stammenden mikroskopischen Präparate, deren erster sich bei der sehr geringen Ausbreitung der krebsigen Neubildung in der Schleimhaut sogar in einem noch früheren Stadium, als der Ribbert'sche Fall befindet, nirgends auch nur eine Andeutung von der Anwesenheit der Ribbert'schen „Anfangsbilder“ ergeben hat.

Vielmehr sind sowohl die entarteten Schleimhautdrüsen, als auch die mit diesen in continuirlichem Zusammenhange stehenden drüsenschlauchähnlichen Wucherungen in der Submucosa überall scharf gegen das entzündlich veränderte Bindegewebe abgegrenzt, nirgends ist eine Zerlegung der Drüsen oder eine gegenseitige Durchwachsung von Epithel und Bindegewebe im Bereiche der krebsigen Wucherungen zu sehen.

Es war vielleicht ein Fehler, dass ich gerade diese beiden im ersten Anfangsstadium befindlichen Cylinderepithelkrebs in meiner Monographie nicht abgebildet habe; allein ich wollte die an und für sich schon recht zahlreichen Abbildungen nicht noch weiter vermehren, um so weniger, als der Charakter der krebsigen Drüsenentartung und der krebsigen Wucherungen in der Submucosa im Allgemeinen den in Taf. I, Fig. 1 und Taf. II, Fig. 4 dort gegebenen Abbildungen entspricht.

Um so mehr dürfte es aber gerechtfertigt erscheinen, wenn ich bei gegenwärtiger Discussion dem Texte Zeichnungen beifüge, welche in übersichtlicher Weise die geschilderten Verhältnisse zur Anschauung bringen. Denn durch diese beiden Fälle ist der unwiderlegliche Beweis erbracht, dass auch in den frühesten Stadien der Krebsentwicklung eine primäre krebsige Entartung der ganzen Schleimhautdrüsen, ohne Zerlegung derselben, beobachtet werden kann, und dass die krebsig entarteten Drüsenschläuche ohne voraufgegangene „Metastasirung“ des Epithels die Muscularis mucosae durchbrechen und continuirlich in die tieferen Gewebsschichten vordringen können.

Da nun aber die hier geschilderten Befunde mit jenen histologischen Bildern, welche man an den Rändern eines Krebsgeschwüres beobachten kann, völlig identisch sind, so ist es zweifellos gerechtfertigt, auch diesen letzteren Befunden die

gleiche histologische Deutung beizulegen, d. h. in denselben eine fortschreitende primäre krebsige Entartung der Schleimhautdrüsen zu erblicken.

Uebrigens hätte auch ohne diese bei ganz jungen Krebsen gemachten Beobachtungen jener continuirliche Zusammenhang entarteter Schleimhautdrüsen mit den tieferen krebsigen Wucherungen stets nur im Sinne einer fortschreitenden krebsigen Drüsenentartung mit primärem Tiefenwachsthum gedeutet werden können. Die von Ribbert<sup>1)</sup> betonte periphere Ausbreitung der krebsigen Wucherung in der Submucosa wurde auch von mir beobachtet und ausführlich geschildert; diese Wucherungen können sich allerdings weithin unter die noch völlig normale Schleimhaut erstrecken, oder selbst, wie ich dies ebenfalls beschrieben habe, rückläufig in die nicht primär krebsig entartete Schleimhaut vordringen, wo sie sich dann zwischen die normalen Schleimhautdrüsen hereindrängen und diese eventuell zur Verödung bringen.

Allein diese Erscheinungen haben mit der fortschreitenden krebsigen Entartung der Schleimhautdrüsen am Rande des Krebsgeschwürs gar nichts zu thun und lassen sich sehr wohl von einander unterscheiden. Davon kann man sich besonders in solchen Fällen überzeugen, wo die krebsige Wucherung in den tieferen Gewebsschichten ihren Charakter, sei es in progressivem, sei es in regressivem Sinne, ändert, indem z. B. die ursprünglich einfach drüsenschlauchähnlichen Wucherungen allmählich in solide Krebaskörper übergehen oder vielleicht einer cystischen Entartung verfallen; die am Rande des Krebsgeschwürs fortschreitende krebsige Entartung der Schleimhautdrüsen pflegt auch in solchen Fällen das histologische Bild der jüngeren krebsigen Wucherungen zu zeigen, indem die krebsig entarteten Drüsen noch ein wohl erhaltenes Lumen, zum Theil sogar völlig oder fast unveränderten Epithelbelag besitzen, bezw. noch keinerlei cystische Entartung erkennen lassen.

Und wie wollte man vollends Fälle, wie ich einen unter No. 1. S. 149 meiner Monographie beschrieben und in den Figuren Taf. II. Fig. 4 und Taf. III u. IV abgebildet habe, nach der Auffassung Ribbert's erklären. Hier sind es viele Hunderte

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 4.

von Schleimhautdrüsen, welche in einem kleinen, noch nicht ulcerirten Krebsheerde in continuirlichem Zusammenhange mit den krebsigen Wucherungen der Submucosa stehen, während nirgends diese letzteren in die Mucosa eindringen und sich etwa zwischen die Schleimhautdrüsen hereinschieben! Wie äusserst gezwungen erschiene hier die Auslegung, dass die krebsigen Zellschläuche der Submucosa bei ihrem Vordringen gegen die Schleimhaut immer gerade in den Fundus einer Schleimhautdrüse hereingebrochen und niemals den gewöhnlichen und natürlichen Bahnen zwischen den Schleimhautdrüsen gefolgt wären!

Inzwischen hat Ribbert seine Theorie über die Entstehung des Krebses auch auf die übrigen Geschwülste zu übertragen versucht<sup>1)</sup>; auf jene Ausführungen näher einzugehen, kann hier nicht meine Aufgabe sein. Es sei nur erwähnt, dass in einer Schlussbemerkung Ribbert die von mir in meinem 1. Artikel gegen seine Theorie über die Histogenese des Krebses erhobenen Einwände damit zurückweist, dass diese Einwände „nicht auf Grund von Beobachtungen über beginnende Carcinome, die doch allein geeignet sind, die Frage der Histogenese zu lösen“, sondern an der Hand meiner früheren bekannten Untersuchungen gemacht worden wären.

Aus diesem 2. Artikel mag auch Ribbert erkennen, dass sein hier gestelltes Postulat in meinen früheren Untersuchungen längst erfüllt war. Die beiden hier aus meiner Monographie über den Cylinderepithelkrebs ausführlich citirten Fälle von beginnendem Magencarcinom beweisen aber nicht allein, dass auch in den allerersten Anfangsstadien der Krebsentwicklung ein primäres Tiefenwachsthum der, ohne vorausgegangene Metastasirung des Epithels, krebsig entarteten Schleimhautdrüsen stattfinden kann, sondern sie zeigen gleichzeitig, wie ein Blick auf die beigegeführten Abbildungen lehrt, dass die Bildung eines subepithelialen Granulationsgewebes, welcher Ribbert eine so hohe Bedeutung für das Zustandekommen eines Krebses beilegt, für diesen Vorgang thatsächlich nur von untergeordneter Bedeutung sein kann. Während in dem einen Falle (Fig. 1) die Submucosa

<sup>1)</sup> Ueber die Entstehung der Geschwülste. Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 1—4.

verdichtet ist (ein Folgezustand des chronischen Magengeschwürs) und in der Umgebung der eindringenden epithelialen Wucherungen nur ganz geringfügige zellige Infiltrationen erkennen lässt, hat sich in dem anderen Falle (Fig. 2 und 3) eine mächtige, äusserst zellenreiche, entzündliche Infiltrationszone, welche man wohl als eine Art von Granulationsgewebe auffassen kann, um die krebsige Wucherung in der Submucosa entwickelt. Und in beiden Fällen kann man sich gleichzeitig überzeugen, dass die primäre krebsige Entartung der Drüsen innerhalb der Schleimhaut unabhängig von derartigen Vorgängen im Bindegewebe nach der Peripherie zu weiterschreitet.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich übrigens auch auf die von mir<sup>1)</sup> und Bardenheuer<sup>2)</sup> beobachtete primäre Entartung des Drüsenepithels bei Polyposis intestinalis adenomatosa hinweisen, welche ebenfalls völlig unabhängig von irgend welchen Vorgängen im Bindegewebe erfolgt. Da die hier nochmals ausführlich geschilderten Befunde mit der Theorie Ribbert's über die Histogenese des Krebses absolut unvereinbar sind, so erscheint mir diese Theorie, welche auch auf ein viel zu geringes Beobachtungsmaterial begründet ist, nach wie vor als unhaltbar.

Die Metastasirung des Epithels ist eine Folge der krebsigen Entartung desselben, aber nicht eine Vorbedingung für die Entwicklung eines Krebses. Waldeyer hat ja bereits einer Abschnürung normalen Epithels in ganz ähnlicher Weise, wie Ribbert, eine gewisse Bedeutung für die Entwicklung der Carcinome beigelegt. So schreibt er in seinem ersten Artikel<sup>3)</sup>: „Die drüsigen Acini der Mamma werden z. B. von ihren Ausführungsgängen abgeschnürt, ebenso Stücke von Harnkanälchen in den Nieren, Talgdrüsen und Haarbälge in der Haut u. s. f. Ich habe bereits bei der Besprechung der einzelnen Organe darauf aufmerksam gemacht, dass man sehr häufig bei Carcinomen einfach indurirte Partien findet, in denen epitheliale Elemente ringsum vom Bindegewebe eingekapselt liegen. Solche Einsargungen epithelialer Zellen haben nachweislich verschiedene Folgen. Am häufigsten gehen die Zellen auf nekrobiotischem

<sup>1)</sup> Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 55. 1895.

<sup>2)</sup> v. Langenbeck's Archiv. Bd. 41. Hft. 4.

<sup>3)</sup> Dieses Archiv. Bd. 41. S. 520.

Wege mit nachfolgender Resorption zu Grunde; ein anderes Mal entwickeln sich cystische Körper aus den abgekapselten Epithelresten. Das eine erfolgt an diesem, das andere an jenem Orte mit besonderer Regelmässigkeit, ohne dass wir bis jetzt den Grund dieses verschiedenen Verhaltens anzugeben vermöchten. Ich meine nun, dass auch ein Drittes eintreten kann, dass unter Umständen die eingeschlossenen, in ihrem normalen Wachsthum und in ihrer Function gestörten Epithelreste in anomaler Weise auswachsen und sich zu allerlei neoplastischen, namentlich aber carcinomatösen, regellos formirten Tumoren ausbilden können.“

Und in seiner 2. Abhandlung über den gleichen Gegenstand sagt Waldeyer<sup>1)</sup>: „An der Grenze der Carcinome gegen das gesunde Gewebe wird man immer Veränderungen im interstitiellen Bindegewebe antreffen, welche sich bald mehr als acute, bald mehr als chronisch-entzündliche Prozesse anlassen. Man sieht eine starke Vascularisation des Stromas, die Gefässe dringen sogar in die Deckepithelien, z. B. bis in die Hornschicht der Portio vaginalis uteri vor, wie ich es in Fig. 11 abgebildet habe. Daneben findet eine reichliche Production von Wanderzellen statt, welche sich zwischen die Epithelien aller Orten einschieben. Diese Veränderungen haben zunächst die bei der Schilderung des Carcinoma granulosum und des Carcinoma uteri näher erörterten Folgen: Einmal wird durch die stärkere Vascularisation mehr Nahrungsmaterial zugeführt, und es ist wohl denkbar, dass gerade deshalb die Epithelien auch in abnormer Weise zu wuchern beginnen. Ferner aber werden durch die in die Epithellager eindringenden Gefässschlingen und Wanderzellen die Epithelzellen selbst überwuchert, umwuchert, auseinander gesprengt und in kleine unregelmässige Gruppen gebracht, womit unstreitig der erste Anfang zu jener Grenzverrückung zwischen Epithel und Bindegewebe gegeben ist, von der Thiersch, a. a. O., S. 78 und Rindfleisch in seinem Handbuche, 2. Aufl., S. 147 sprechen.“

Gerade aus den von mir in gesperrter Schrift wiedergegebenen Worten ist zu erkennen, dass die von Ribbert seiner

<sup>1)</sup> Dieses Archiv. Bd. 55. S. 153.



Krebstheorie zu Grunde gelegten Befunde von einer „Metastasierung“ des Epithels auch von Waldeyer nicht allein bereits beschrieben, sondern auch in eine gewisse Beziehung zur Krebsentwicklung gebracht worden sind, und es wundert mich, dass Ribbert in seiner Arbeit hierauf nicht hingewiesen hat.

Es lässt sich ja allerdings auch nicht die Annahme von der Hand weisen, dass derartige Verlagerungen von Epithel in das Bindegewebe vielleicht eine gewisse Disposition für die Krebsentwicklung zu schaffen geeignet sind. Denn man kann sich wohl vorstellen, dass solches verlagertes oder „metastasirtes“ Epithel, welches dauernd unter von den normalen Verhältnissen völlig abweichende Existenzbedingungen versetzt ist, durch eine Art von Intraselection allmählich eine Aenderung seiner biologischen Eigenschaften erfährt, welche die krebsige Entartung erleichtert. Thatsächlich sehen wir ja auch, dass z. B. bei der im Anschluss an chronisch-entzündliche Prozesse auftretenden atypischen Drüsenwucherung, bei welcher solche Abschnürungsvorgänge keineswegs selten sind, ursprünglich hoch differencirtes Drüsenepithel seine physiologische Function verliert und in indifferentes Epithel übergeht, was doch nur auf einer Aenderung seiner biologischen Eigenschaften beruhen kann.

Allein von dieser Form der Aenderung der biologischen Eigenschaften des Epithels, wie wir sie bei solchen einfachen Verlagerungen oder, um mich des Ausdruckes Ribbert's zu bedienen, „Metastasierungen“ desselben beobachten, ist offenbar noch ein unendlich weiter Schritt bis zur krebsigen Entartung, ohne welche auch solches verlagertes Epithel niemals zur Krebsentwicklung führen wird.

## Erklärung der Abbildungen.

Tafel XVI und XVII.

- Fig. 1. Schnitt durch den Rand eines krebsig entarteten chronischen Magengeschwürs (No. 36, S. 229 meiner Monographie über den Cylinder-epithelkrebs). Gegen den Geschwürsgrund hin erscheint die Schleimhaut (a) zum Theil zerstört; von f—f' zeigen die Schleimhautdrüsen starke krebsig-adenomatöse Entartung mit sehr intensiver Färbung des Epithelbelags; nach auswärts verliert sich diese Veränderung der Drüsen allmählich. Die entarteten Drüsen, an welchen nirgends eine Zerlegung im Sinne Ribbert's zu erkennen ist, haben die Muscu-

laris mucosae (b) bereits durchbrochen und es erstrecken sich die in die Submucosa (c) eindringenden epithelialen Zellschläuche peripherisch unter der angrenzenden, noch annähernd normalen Schleimhaut bis g. Bei i befindet sich die am weitesten in die Tiefe vorgedrungene krebsige Wucherung. Das Gewebe der Submucosa ist verdichtet und von zahlreichen erweiterten Venenstämmchen und Arterienästchen mit theils sklerotisch verdickter Wandung durchsetzt. In der Umgebung der krebsigen Wucherungen ist häufig eine stärkere zellig entzündliche Infiltration zu sehen; die Entwicklung eines Granulationsgewebes fehlt. Die Muscularis (d) ist gegen den Geschwürsgrund zu nach aufwärts gekrümmt und ragt auf dem Durchschnitte bei d' wie ein Stumpf in denselben herein. Die Mitte des Geschwürsgrundes, welche in diesem Falle von der freiliegenden Serosa gebildet wird, konnte nicht mehr mit in die Zeichnung aufgenommen werden; derselbe ist völlig frei von krebsigen Wucherungen.

Fig. 2. Schnitt durch den Rand eines beginnenden Carcinoms der Pars pylorica des Magens (No. 40 b, S. 241 meiner Monographie). Die Drüsen der Schleimhaut (a) zeigen in der Peripherie des krebsigen Herdes noch völlig normales Verhalten; bei e sieht man bereits mehrere Drüsen zum Theil in ganzer Ausdehnung, zum Theil nur in den unteren Theilen leicht entartet; sie zeigen mehrfache Ausbuchtungen und veränderten, sich dunkler tingirenden Epithelbelag; doch sind zwischen e und f, namentlich in den unteren Theilen der Schleimhaut, auch noch normale Drüsen zu erkennen. Bei f beginnt bereits eine hochgradige krebsig-adenomatöse Entartung der Schleimhautdrüsen, deren neugebildete Ausläufer zum Theil unter einander verschmolzen sind, so dass Anastomosen unter den einzelnen Drüsen sich entwickelt haben. Unterhalb durchbrechen die entarteten Drüsen die Muscularis mucosae (b), deren Fasern unterhalb i sich allmählich in der krebsigen Neubildung verlieren. Von i an ist keine scharfe Grenze zwischen der entarteten Schleimhaut und den in die Submucosa (c) vorgedrunenen krebsigen Wucherungen mehr zu erkennen. Sowohl die letzteren, als auch die krebsig entarteten Schleimhautdrüsen zeigen häufig leichte cystische Entartung; jedoch ist überall ein rein krebsig-adenomatöser Charakter vorhanden, nirgends ist eine Zerlegung der Schleimhautdrüsen im Sinne Ribbert's zu beobachten. Die in die Submucosa eingedrunenen Wucherungen sind von einer breiten, äusserst zellenreichen, entzündlichen Infiltrationszone begrenzt. Bei h befindet sich die in dem ganzen Krebsheerd am weitesten in die Submucosa vorgedrungene Wucherung; tiefere Theile der Submucosa (k), sowie die Muscularis (d) und Subserosa erwiesen sich frei von krebsigen Wucherungen. In der Submucosa zahlreiche Durchschnitte stark erweiterter Venenstämmchen.

Fig. 3. Durchschnitt durch den ganzen Krebsheerd, welchem Fig. 2 entnommen ist, bei natürlicher Grösse. Die einzelnen Magenschichten mit der krebsig entarteten Schleimhaut und dem Vordringen der krebsigen Wucherung bis beiläufig in die Mitte der Submucosa sind deutlich zu erkennen. Die zwischen den beiden Linien befindliche Strecke a entspricht der Fig. 2.

### Nachtrag.

Während des Druckes dieser Zeilen erschien in diesem Archiv eine weitere Abhandlung Ribbert's, in welcher er die in meinem ersten Artikel<sup>1)</sup> gegen seine Theorie von der Histogenese des Krebses erhobenen Einwände zu entkräften sucht. Obwohl nun diese Abhandlung nach meiner Ansicht keine neuen Argumente für die von Ribbert vertretene Auffassung enthält, so glaube ich doch auf einige Punkte derselben kurz erwidern zu müssen.

Ribbert versucht zu beweisen, dass die von mir und Anderen gemachte Beobachtung von einem primären Tiefenwachstum der Schleimhautdrüsen auf einem Irrthum beruhe, indem der continuirliche Zusammenhang dieser letzteren mit den krebsigen Wucherungen in der Submucosa durch secundäre Verschmelzung der Drüsen mit in die Schleimhaut vordringenden Krebszellenschläuchen zu Stande komme oder aber überhaupt nur dadurch vorgetäuscht werde, dass die ursprünglichen Schleimhautdrüsen durch die in die Schleimhaut eingedrungenen krebsigen Wucherungen verdrängt und gleichsam substituirt worden wären. Ribbert sucht diese Ansicht durch ausführliche Schilderung eines derartigen Befundes an der Hand einer Abbildung zu erläutern.

Gegen diese Schilderung und gegen die Abbildung Ribbert's, sowie gegen die zu Grunde gelegte Deutung des ganzen Vorganges in diesem Falle lässt sich zweifellos nicht der geringste Einwand erheben.

Derartige Bilder von secundärem Eindringen der krebsigen Wucherungen in die Schleimhaut von der Tiefe her, lassen sich, wie ich schon an anderer Stelle hervorgehoben habe, allerdings

<sup>1)</sup> a. a. O.

nicht selten beobachten und ich habe solche Befunde auch in meiner Monographie über den Cylinderepithelkrebs ausführlich beschrieben (a. a. O., namentlich No. 14, S. 173 und No. 24, S. 206). Ich habe auch gerade bei dem zuletzt citirten Falle ausdrücklich darauf hingewiesen, „dass es an manchen Stellen in der That schwer zu entscheiden ist, ob eine primäre krebsige Entartung der Drüsen, oder eine secundäre krebsige Infiltration des interglandulären Bindegewebes vorliegt“. Es sind mir also derartige Befunde keineswegs entgangen und es ist mir gewiss niemals der Gedanke gekommen, solche Befunde, wie sie auch der Ribbert'schen Abbildung zu Grunde liegen, in dem Sinne eines primären Tiefenwachsthums entarteter Schleimhautdrüsen auslegen zu wollen.

Allein man findet eben ausserdem bei beginnenden Krebsen und am Rande von Krebsgeschwüren sehr häufig histologische Bilder, bei welchen derartige Vorgänge absolut ausgeschlossen sind und welche mit zwingender Klarheit eine primäre krebsige Drüsenentartung mit primärem Tiefenwachsthum beweisen. Auch die beiden in diesem Artikel wiederholt besprochenen und illustrierten Fälle von beginnenden Magenkrebsen können nach meiner Ansicht nur in diesem Sinne gedeutet werden.

Ribbert wird freilich auch hier einwenden, dass es sich in diesen Fällen, trotz der geringen Ausdehnung des Krebses, nicht um Anfangsstadien handeln könne, weil eine Zerlegung der Schleimhautdrüsen, welche er allein als erstes Stadium gelten lassen will, nicht mehr zu erkennen sei. Allein eine derartige Argumentation scheint mir doch sehr willkürlich zu sein, indem hierbei das erst zu Beweisende als feststehende Thatsache hingestellt wird.

Nun äussert sich Ribbert ferner, dass auch allgemeine Gründe gegen die Möglichkeit eines primären Tiefenwachsthums sprächen, indem ein solches eine Aenderung des Zellcharakters voraussetze, für welche wir keine Anhaltspunkte hätten und die uns daher völlig unverständlich sei. Ribbert meint, diese Vorstellung bedürfe einer eigenen Hypothese, während für seine Auffassung das nicht nöthig sei, da man bei ihr vielmehr mit anatomisch nachweisbaren und leicht begreiflichen Momenten rechne!

Nach meiner Auffassung liegen die Verhältnisse geradezu umgekehrt. Die Ribbert'sche Hypothese bedarf einer Voraussetzung, welche im vollsten Widerspruch zu den normalen Wachstumsgesetzen steht, indem nach unserem gegenwärtigen Wissen normalen Gewebszellen, auch wenn sie verlagert werden, nicht die Eigenschaft zukommt, schrankenlos in die Gewebe hineinzuwachsen. Das ist eine Voraussetzung, welche durch nichts bewiesen ist, daher gewiss kein leicht begreifliches Moment.

Gerade diese unbeschränkte Wucherungsfähigkeit des Epithels zwingt uns nach meiner Meinung anzunehmen, dass eine Entartung des Epithels stattgefunden hat und dass etwa primäre Veränderungen des Bindegewebes am primären Krebsheerd nicht ausreichen, diese auffallende Erscheinung zu erklären; denn die verschleppten Krebszellen wuchern ja auch schrankenlos fort, wenn sie in ein zuvor völlig intactes Organ auf embolischem Wege verschleppt werden.

Auch bei der Ribbert'schen Theorie von der ersten Anlage eines Krebses ist daher immer eine krebsige Entartung des Epithels nothwendig; denn die Metastasirung des Epithels allein reicht nicht aus, um dessen schrankenlose Wucherung zu erklären. Wäre die Auffassung Ribbert's, dass das Krebsepithel keine Aenderung seiner physiologischen Eigenschaften erfahren hat, richtig, so müsste man Krebsepithel ungestraft auf granulirende Wundflächen transplantiren können, um diese zur Ueberhäutung zu bringen. Ich möchte dieses Experiment jedoch keinem Chirurgen anrathen.

Es ist ferner nicht richtig, wenn Ribbert sagt, dass wir keine Anhaltspunkte für die Aenderung des Zellecharakters hätten. Man betrachte doch die Zellen eines Gallertkrebses, eines Carcinoma solidum medullare oder eines typischen Cylinderepithelkrebses! Wie sehr hat sich hier der Zelltypus, namentlich bei den beiden ersteren Formen, morphologisch und biologisch geändert und wie soll man es sich wohl vorstellen, dass die Verlagerung normalen Epithels allein das eine Mal zur Entwicklung dieser, ein anderes Mal jener Krebsform führt?!

Auch scheint mir, wie ich schon hervorgehoben habe, der quantitativ und qualitativ in so hohem Maasse veränderte Vor-

gang der Zelltheilung nicht anders, als im Sinne einer Entartung der Zellen gedeutet werden zu können. Wenn jedoch Ribbert glaubt, dass ich mich hierbei auf die Hypothese Hansemann's stütze, so ist dies ein Irrthum. Ich habe unabhängig von Hansemann schon in meiner Monographie über den Cylinder-epithelkrebs dargelegt, dass bei der Krebsentwicklung nothwendig eine Aenderung der biologischen Eigenschaften des Epithels angenommen werden müsse. Die bei der indirecten Kerntheilung an Krebsen zu beobachtenden quantitativen und qualitativen Veränderungen betrachte ich nur als ein sichtbares Zeichen der Entartung der Zellen, lasse es aber völlig dahingestellt, ob wir hierin auch den Weg zu erblicken berechtigt sind, auf welchem diese Entartung stattfindet. Ich bin im Gegentheil weit eher geneigt, zu glauben, dass der Vorgang der Entartung viel feinerer Natur ist und sich an Theilen der Zelle und in einer Weise vollzieht, welche vorläufig unserer Beobachtung vielleicht gänzlich unzugänglich sind.

Schliesslich möchte ich noch bemerken, dass die Annahme, die Krebsentwicklung beruhe auf einer Veränderung der biologischen Eigenschaften der Epithelzelle, auch zu unseren Anschauungen über die Vererbungsgesetze principiell durchaus nicht im Widerspruch zu stehen braucht. Denn wir müssen nicht allein annehmen, dass allen Körperzellen, namentlich aber wohl den Epithelien, eine gewisse Variationsbreite zukommt, durch welche allein schon unter veränderten Lebensbedingungen auf dem Wege der Intraselection neue Zellrassen sich entwickeln können, sondern es vermag offenbar auch das Keimplasma selbst durch äussere Einflüsse, wie z. B. veränderte Ernährung, eine gewisse Abänderung zu erfahren. —