

V.

Ueber Umbildungen an Zellen und Geweben

von

Prof. Dr. Hugo Ribbert
in Zürich.

Hierzu Tafel IV.

Unter normalen Verhältnissen haben alle Zellen unseres Körpers bestimmte Eigenthümlichkeiten, die nur innerhalb sehr enger Grenzen geringfügige Variationen zeigen. Unter pathologischen Bedingungen dagegen sehen wir an ihnen allerlei morphologische und functionelle Veränderungen auftreten, mit denen ich mich hier etwas eingehender beschäftigen möchte.

Da erhebt sich nun zunächst die Frage, wie es denn überhaupt möglich ist, dass eine Zelle andere Eigenschaften annimmt, als sie gewöhnlich hat. In der Norm behält sie ja doch, sobald der Organismus einmal entwickelt ist, ihre Charaktere bis zum Tode bei; sie ist, wie wir das nennen, differencirt, und bleibt es dauernd. Aber wir wissen nun andererseits, dass sie nicht etwa die Fähigkeit, sich zu ändern, eingebüsst hat. Denn das Gegentheil ergiebt sich ja aus den Regenerationserscheinungen, besonders an niederen Pflanzen und Thieren. Wir sehen, dass unter Umständen aus wenigen Zellen eines Blattes die ganze Pflanze mit allen ihren Eigenthümlichkeiten regenerirt werden kann. Eine ähnliche, wenn auch nicht so weit gehende Fähigkeit des Wiederersatzes kommt niederen Thieren zu, während sie sich mit der Höhe der Organisation vermindert.

Aber auch unabhängig von einer durch Gewebsverlust ausgelösten Regeneration kommen Veränderungen an den Zellen vor. Doch ist es von principieller Wichtigkeit, dass daraus niemals Formen hervorgehen, die nicht in den Typus des Individuums oder der Species hineingehörten. Die Möglichkeit einer Umgestaltung hängt eben von der Beschaffenheit der Zelle ab, und



Fig. 1.



Fig. 4.

Fig. 2.

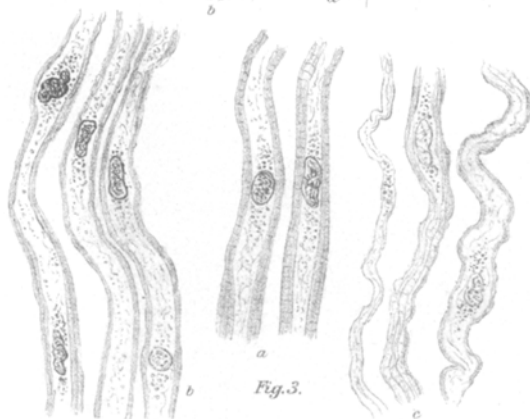
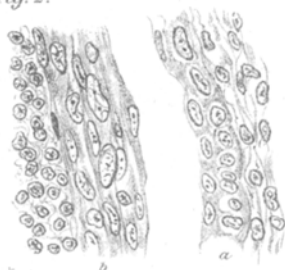


Fig. 3.

Fig. 5.



diese kann nichts Anderes leisten, als was ihr vermöge der Zugehörigkeit zu einem bestimmten Organismus eigenthümlich ist. Sie muss in irgend einer Form, die uns hier nicht interessirt, die verschiedenen Qualitäten vorgebildet enthalten. Bei allen Veränderungen handelt es sich also darum, dass die vorherrschenden Eigenschaften zurücktreten, oder dass andere in den Vordergrund gerathen, oder dass beide Vorgänge sich neben einander in wechselnden Combinationen vollziehen.

Die Ausbildung der Umgestaltung ist dabei freilich von der Umgebung abhängig. Nur in einer der normalen entsprechenden Beziehung zum übrigen Körper kann eine Umbildung bis zu typischen Formen vor sich gehen. Aber auch hier ist daran festzuhalten, dass eine Abweichung von den gewöhnlichen Lebensbedingungen zwar die Entwicklung der Zellen hemmen oder in einseitiger Richtung weiter führen kann, dass aber daraus niemals in morphologischer oder biologischer Hinsicht atypische Gebilde hervorgehen.

Diese Ueberlegungen würden in keiner Weise zu Widerspruch Veranlassung geben, wenn man nicht auf einem besonderen Gebiete, dem der Geschwülste, zu einer anderen Auffassung gezwungen zu sein glaubte. Aber hier hat man angenommen, und thut es heute noch fast allgemein, dass die Zellen eine grundlegende Aenderung erfahren, in erster Linie eine in der Norm nicht vorhandene, und vor Allem eine völlig anders gerichtete, atypische Wachstumsenergie bekommen haben müssten, vermöge derer sie fähig sein sollen, in einer ihnen sonst nicht zukommenden Weise zu wuchern, und in andere Gewebe hineinzuwachsen. So etwas ist aber meines Erachtens nicht möglich. Denn es kann eine Zelle nur etwas erzeugen, was ihrer Organisation entspricht. Daher wird sie sehr wohl eine in ihr vorhandene Eigenschaft verstärken, und so intensiver hervortreten lassen können, während andere Qualitäten in den Hintergrund gerathen, aber daraus wird doch immer nur eine einseitige, vielleicht auffallende Beschaffenheit resultiren, aber ein neuer biologischer Charakter wird damit nicht gegeben sein. Wenn also Beneke sich vorstellt, dass die wesentliche Eigenthümlichkeit der Geschwulstzelle darin bestehe, dass die Proliferationskraft erheblich gesteigert, die functionelle Fähigkeit andererseits ver-

mindert sei, so muss ich betonen, dass auf diese Weise zwar eine aussergewöhnliche Vermehrung der Zellen zu Stande kommen könnte, niemals aber die angenommene abnorme Wachstumsrichtung.

Ich halte also, entsprechend meinen früheren, an verschiedenen Stellen gemachten Ausführungen, daran fest, dass die Zellen unseres Körpers die nach den herrschenden Anschauungen für die Tumorentwicklung erforderlichen, principiellen Metamorphosen überhaupt nicht eingehen können. Es ist kein äusserer Einfluss denkbar, der im Stande wäre, etwas Derartiges herbeizuführen. Durch eine mechanische Einwirkung, durch eine Verletzung, durch Hitze, Kälte, Elektrizität wird, falls nicht sofortiges Absterben die Folge ist, ein kleinerer oder grösserer Theil des Protoplasmas geschädigt oder vernichtet. Wenn die Zelle das auf die Dauer nicht ertragen kann, so geht sie noch nachträglich zu Grunde. Kann sie das Verlorene regeneriren, so stellt sich der frühere Zustand wieder her, vermag sie das nicht, und ist sie durch den Defect in ihrer Existenz nicht direct bedroht, so lebt sie in weniger vollkommener Form, als vorher, weiter. Dann wird sie naturgemäss morphologisch verändert sein, und auch functionell sich abweichend verhalten können, aber eine principielle Umwandlung ist nicht eingetreten.

Nicht anders ist es bei chemischen Einflüssen. Verbindet sich irgend eine Substanz mit einem Protoplasmabestandtheil, so kann doch dieser dadurch niemals eine Steigerung seiner Vitalität erfahren, er muss stets geschädigt oder gar vernichtet werden. Denn das Protoplasma ist nur auf einen bestimmten, oder doch nur in engen Grenzen schwankenden Bau eingestellt, dessen Aenderung unter allen Umständen die Function und die Vitalität herabsetzen muss. Auch die von der chemischen Einwirkung nicht direct getroffenen Zellabschnitte werden sich nicht wesentlich ändern. Sie können zwar regenerirendes und compensirendes Wachsthum zeigen, aber etwas völlig Neues, in ihnen nicht bereits Vorgebildetes, kann nicht entstehen.

Es macht bei dieser Betrachtung keinen Unterschied, ob eine Schädigung nur einmal oder wiederholt zur Geltung kommt, ob sie immer wieder dieselbe Zelle oder die auf einander folgenden Generationen stets von Neuem trifft.

Ebenso ist es gleichgültig, ob der Insult, den die Zelle erleidet, von leblosen oder lebenden Gebilden herrührt, denn beide sind in der Hauptsache von gleichem Einfluss. Die Mikroorganismen greifen ja doch vorwiegend auf chemischem Wege an.

Ferner führt es auch nicht weiter, wenn man die Einwirkung auf die Zellen in zwei Phasen zerlegt, wenn man sich also denkt, es müsse die Grundlage zunächst in einer Disposition gegeben sein, die es der später eintretenden äusseren Schädlichkeit ermöglichen, die abnorme Wucherung hervorzurufen. Denn versteht man unter Disposition nur die leichtere Angreifbarkeit der Zelle, so gelten natürlich die obigen Betrachtungen auch für diesen Fall. Soll es sich aber darum handeln, dass bereits ein gewisser Grad der angenommenen Metamorphose vorhanden ist, so könnte doch diese abweichende Eigenthümlichkeit der Zelle in letzter Linie auch nur durch eine äussere Schädlichkeit bedingt sein, deren Wirkungsweise unverständlich bliebe.

Nun höre ich den Einwand, man dürfe solche einfache Ueberlegungen nicht auf die Zellen übertragen. Denn diese seien viel zu complicirt gebaut, als dass jene Schlüsse auf sie Anwendung finden könnten. Sie stellten doch vor allen Dingen selbständige Lebewesen dar, von denen man sehr wohl annehmen dürfe, dass sie, durch Reize getroffen, aus sich selbst völlig neue Eigenschaften erzeugten. Auf diese Weise gelangt man dahin, in der Zelle ein besonderes Lebensprincip anzunehmen, welches selbständig reizbar sein und das Protoplasma von sich aus zu einer durchgreifenden Metamorphose veranlassen soll. Aber das, was wir Leben nennen, ist doch nichts für sich Bestehendes und von der Zelle zu Trennendes, sondern nur der Ausdruck eines eigentartigen, bis jetzt freilich nicht aufgeklärten Baues des Protoplasma. Wenn eine Schädlichkeit auf eine Zelle einwirkt, müssen daher allerdings die Lebensäusserungen andere werden, und zwar bei den direct getroffenen Abschnitten im Sinne einer Herabsetzung bei den nicht direct afficirten vielleicht in der Richtung, dass nur gewisse Eigenschaften sich besser entfalten können, als sonst, aber eine völlig neue Qualität kann daraus nicht hervorgehen, mögen wir uns im Uebrigen über die Grundlagen des Lebens eine Vorstellung machen, welche wir wollen.

Auf keine Weise also lässt sich zeigen, wie denn eine

principielle Aenderung der Zellen sollte zu Stande kommen können. Aber wenn auch meist zugegeben wird, dass es nicht möglich ist, die angenommene Metamorphose zu erklären, so behauptet man doch, dass wir auf Grund der Wachsthumseigenthümlichkeiten der Geschwülste gezwungen seien, sie vorzusetzen; wir müssten darauf hoffen, dass ihre Deutung später gefunden werden könnte. Aber ich halte auch diese Auffassung für unberechtigt. Wir haben ja nichts damit gewonnen, wenn wir eine uns unverständliche Erscheinung durch eine uns mindestens ebenso unverständliche Voraussetzung „erklären“. Wir müssen vielmehr versuchen, mit den bekannten Wachsthum-Processen auszukommen, und auf diesem Gesichtspunct basirt meine Lehre von der Genese aller Geschwülste aus selbständig gewordenen Gewebskeimen. Wenn sie vielleicht auch noch nicht nach jeder Richtung befriedigt, so ist sie doch dadurch ausgezeichnet, dass sie keine unverständlichen Voraussetzungen macht.

Nun beruft man sich auf die in vielen Tumoren unzweifelhaft vorhandenen Abweichungen der Zellen. Aber erstens sind sie auch in malignen Neubildungen häufig nur geringfügig, zweitens fehlt jeder Beweis, dass sie die Grundlage einer verstärkten Wachstums-Energie sind, und drittens ist nicht dargethan, dass sie die ersten, die Geschwulstbildung einleitenden Veränderungen darstellen. Ich bin der Meinung, dass sie lediglich die Folge der Tumor-Entwicklung sind, dass sie erst unter den völlig geänderten Existenz-Bedingungen entstanden, und ich bin ferner der Ansicht, dass wir zu dem Versuche verpflichtet sind, auf diesem Wege die Metamorphose verständlich zu machen, ehe wir zu der Annahme einer völlig unerklärlichen Wesens-Aenderung der Zelle greifen. Man darf auch nicht etwa den Einwand erheben, dass diese Umwandlungen so hochgradig seien, wie wir sie sonst niemals sehen. Denn wenn das auch richtig ist, so darf doch nicht vergessen werden, dass wir sonst auch niemals so durchgreifende Abweichungen von den normalen Lebens-Verhältnissen der Zellen beobachten.

Unter allen Umständen bilden die Tumoren dasjenige Gebiet, auf welchem die stärksten Zellveränderungen vorkommen. Aber gerade deshalb wird man von ihnen nicht ausgehen, wenn

man ein Verständniss der an Zellen und Geweben vorkommenden Umwandlungen anstrebt. Man wird einfachere Gebiete zunächst ins Auge fassen und von ihnen auf die Tumoren zurückgreifen.

Wir knüpfen daher wieder an den oben aufgestellten Satz an, dass jede Aenderung einer Zelle nichts anderes bedeuten kann, als das stärkere Hervorheben oder den Nachlass irgend welcher einzelner oder mehrerer Eigenthümlichkeiten, und prüfen seine Anwendung auf die verschiedenen Zellmetamorphosen, wie sie ausserhalb des Geschwulst-Gebietes vorkommen. Dabei könnten wir strenge genommen auch die Degenerationen hierhernehmen, denn auch bei ihnen handelt es sich darum, dass die normalen Stoffwechselprocesse herabgesetzt, oder unterbrochen, oder theilweise aufgehoben sind. Aber sie sollen uns nicht beschäftigen. Es sollen hier nur diejenigen Umwandlungen besprochen werden, welche die Existenz der Zellen gar nicht bedrohen, oder doch in anderen Fällen nur zu einer allmählich fortschreitenden Atrophie führen.

Das erste zu erörternde Gebiet ist die Regeneration. Bei ihr handelt es sich darum, dass für untergegangene Elemente aus gleichartigen oder nahe verwandten neue gebildet werden. Aber das geschieht, so weit der Wiederersatz von gleich hoch differencirten Zellen ausgeht, niemals, ohne dass die alten zunächst gewisse Metamorphosen erfahren, die als eine Rückkehr auf eine einfachere Stufe angesehen werden können. In einzelnen Fällen ist das freilich wenig in die Augen springend. Aber doch selbst das Epithel der Cornea ändert seine Form, wenn es über einen Defect herüberwächst. Es wird amoeboid und nimmt erst später wieder seine alte Gestalt an. Noch deutlicher ist das bei dem Cylinderepithel. Seine Regeneration geht so vor sich, dass die sich theilenden Zellen rundlich, cubisch, oder gar, über den Defect hinüberwandernd, platt werden, und nur langsam die cylindrische Beschaffenheit wieder gewinnen. Selbstverständlich muss dabei auch die innere Structur der Zellen eine andere und zweifellos einfachere werden. Am meisten macht sich das dann geltend, wenn die normalen Cylinderzellen eine bestimmte, anatomisch nachweisbare Function haben, wenn sie z. B. Schleim bilden. Denn diese Production hört während

des regenerativen Wachstums ganz auf, um erst nachher wieder hervorzutreten.

Auch die Bindegewebszellen zeigen, wenn sie verlorene Gewebe ersetzen sollen, eine charakteristische Structurveränderung. Sie wandeln sich in protoplasmareiche Fibroblasten um, aus denen nachher, unter Bildung von Zwischensubstanz, wieder die wenig entwickelten typischen Elemente werden. Es handelt sich also um die vorübergehende Annahme eines weniger differencirten, jugendlicheren Zustandes.

Aehnliche Verhältnisse sehen wir an den Gefässen. Aus den platten Endothelzellen gehen protoplasmatische, weniger differencirte Gebilde hervor.

Etwas anders liegt die Sache bei dem Knorpel und dem Knochen, dessen Zellen überhaupt nicht selbständig an der Regeneration theilnehmen. Denn diese geht ja von dem einfacher gebauten Perichondrium, vom Periost und Mark aus. Aber soviel ergibt sich auch hier, dass die in der Norm wenig entwickelten perichondrialen, periostealen und myelogenen Zellen zu relativ grossen protoplasmareichen Gebilden werden, die dann Zwischensubstanz erzeugen und nun erst in Knochen- und Knorpelkörperchen übergehen.

Auch bei der quergestreiften Musculatur geht die Regeneration nicht von den am höchsten differencirten Theilen, der eigentlichen contractilen Substanz aus. Vielmehr sind es die nicht quergestreiften Muskelzellen, die nach Art des embryonalen Wachstums zu protoplasmareichen, vielkernigen Sprossen, und zu langen kernhaltigen Bändern sich ausbilden, die nun, allerdings unvollkommen, eine Querstreifung bekommen.

Ebenso sind auch bei den zusammengesetzten Drüsen an dem Wiederersatz nur in geringem Maasse die functionirenden Elemente, d. h. die secernirenden Epithelien betheiligt, deren Fähigkeit, sich zu vermehren, allerdings ausser Frage steht, und z. B. in der Leber bei der compensatorischen Hypertrophie deutlich hervortritt. Aber die Regeneration wird grösstentheils oder allein von den Zellen der ersten Ausführungsgänge geleistet, wie in der Leber von den Gallengangs-Epithelien, die, wenn auch nur vorübergehend und unvollkommen, sich in Leberzellen-

ähnliche Gebilde umzuwandeln vermögen. In den Speichel¹⁾-Thränen- und Milchdrüsen sind es die Epithelien der feinsten Gänge, welche proliferiren und auf diese Weise recht viel functionsfähiges Gewebe liefern können. In allen diesen Fällen muss also aus einfacher gebauten Epithelien eine höher differencirte Form werden. Wenn aber wirklich secernirende Zellen zur Regeneration beitragen, so thun sie das nur unter vorübergehendem Uebergang in einen einfacheren Bau.

So ist also bei jeder Regeneration eine Zellumwandlung vorhanden. Entweder werden aus einfacheren Elementen complicirter gebaute Gebilde, oder aus höher differencirten, den verloren gegangenen gleichen Zellen, werden zunächst weniger differencirte, um erst später die Beschaffenheit der fortgefallenen wiederzugewinnen.

Aber wir wissen, dass die Regeneration im Allgemeinen nur wenig leistet. Nur selten wird der frühere Zustand ganz wiederhergestellt. Man pflegt das wohl daraus zu erklären, dass die regenerirenden Zellen nicht fähig seien, die Lücke wieder auszufüllen. Aber das trifft doch nur die eine Seite der Frage. Es darf eben nicht vergessen werden, dass die functionellen Elemente, auf die es bei der Heilung hauptsächlich ankommt doch nicht allein in Betracht gezogen werden dürfen. Denn sie selbst können sich nur voll entfalten, wenn der Boden, auf dem sie wachsen, für sie geeignet ist. Nun bildet sich aber auch das bindegewebige, gefässfaltige Gerüst neu, und so lange es noch im Wachsthum begriffen und noch unvollkommen ist, bietet es den Parenchymzellen nicht die Grundlage, auf der sie im normalen Verbande sitzen und allein functionsfähig sind. Aber auch wenn es zu wachsen aufhört, ist es meist nicht so beschaffen, dass es einen typischen, brauchbaren Boden für die Epithelien, Muskeln u. s. w. abgibt. Denn neugebildetes, eine Lücke ausfüllendes Bindegewebe wird ja auch für gewöhnlich nicht wieder so, wie es vorher war, es wird dichter, narbig. Dazu kommt aber noch, dass in manchen Geweben eine ganz bestimmte Beziehung zum Gerüst, vor Allem zu den Gefässen, besteht, und dass sich nur aus einem den entwicklungsgeschicht-

¹⁾ Ribbert und Peipers. Beiträge zur compensatorischen Hypertrophie und Regeneration. Arch. f. Entw. Mech. Bd. 1.

lichen Processen analogen Wachsthumsvorgang die Möglichkeit einer Wiederherstellung dieser unbedingt erforderlichen Beziehung ergibt. Man denke nur an die Leber, in welcher eine charakteristische Anordnung der Capillaren zu den Epithelien besteht. Es ist aber nicht möglich, dass nach Ausfall eines Bezirkes durch Regeneration dieser typische Bau wiederhergestellt wird. Denn das lässt sich nur erwarten, wenn von vorneherein die Gefäss-Verzweigungen mit den sprossenden Gallengängen in typischer Weise gemeinsam wachsen. Wir kennen nur einen Fall, in welchem die Regeneration in der Leber einigermaassen zu Stande kommt, das ist die acute gelbe Atrophie. Hier sind aber auch nur die Leberzellen, nicht die Capillaren untergegangen. Die wuchernden Gallengangs-Epithelien finden daher ein annähernd normales Gerüst vor, und regeneriren so in ungewöhnlich vollkommener Weise¹⁾. Die Bedeutung des bindegewebigen, gefässhaltigen Bodens ergibt sich daraus aufs Klarste.

Ganz ähnlich liegt die Sache bei der Lebercirrhose. Die hier lebhaft wachsenden Gallengänge setzen sich zwar an Stelle untergegangener Leberzellenreihen, aber sie wandeln sich nicht wieder in functionelle Elemente um. Jedenfalls trägt hieran der Umstand die Schuld, dass die entzündlich neugebildete Binde substanz nicht die geeignete Grundlage für das Zustandekommen der Differencirung bildet.

Ebenso wie in der Leber werden aber die Verhältnisse in allen complicirter gebauten Organen liegen.

Wenn aber so die regenerirenden Zellen in ihrer vollen functionellen Ausbildung von der Beschaffenheit des Gewebes, auf dem sie wachsen, in hohem Maasse abhängig wird, so ist es nicht nur wahrscheinlich, sondern selbstverständlich, dass auch bei der embryonalen Entwicklung die Zellen, die in der Norm eine weitere Ausbildung erfahren würden, dazu nicht gelangen können, wenn sie unter ungünstigen Bedingungen leben. Als Beispiel sei die congenitale Syphilis vor allem der Lunge und der Niere angeführt. Hier handelt es sich um interstitielle Wucherungsprocesse, in deren Bereich die epithelialen Bestand-

¹⁾ Vergl. Marchand, Zieglers Beiträge Bd. 17. Meder. ib., Stroebe, ib. Bd. 21.

theile sich nicht voll entwickeln, sondern auf einer früheren Stufe des embryonalen Verhaltens stehen bleiben. Ströbe¹⁾ hat diese Entwicklungshemmung des Epithels eingehend gewürdigt.

Aber nicht nur auf regenerirende und wachsende Elemente wird sich die Einwirkung des abnormen Bodens geltend machen. Auch da wo bereits differencirte Zellen vorhanden sind, kann eine Aenderung der Umgebung nicht ohne Einfluss bleiben. Ihre spärliche Function und ihr typischer Bau erleiden eine Einbusse, und so müssen die Zellen solchen mit einem indifferenten functionellen Verhalten und einer einfacheren Structur Platz machen. Ich habe dafür schon früher zahlreiche Beispiele angeführt, und auf diesen cellularen, den Bau der Gewebe vereinfachenden Vorgang die Bezeichnung „Rückbildung“ angewandt²⁾, die in der Phylogenie für den allmählichen, durch Generationen sich vollziehenden Untergang von Organen gebräuchlich ist. Die Benennung wird um so eher benützt werden dürfen, als die regressive Veränderung der Zellen, wie die der ganzen Organe, bis zum völligen Schwund fortschreiten kann.

Die Rückbildungs-Erscheinungen aber muss ich hier noch etwas genauer besprechen, erstens weil ich dem bereits Gesagten noch einiges Neue hinzuzufügen habe, und zweitens weil meine damaligen Auseinandersetzungen, so wichtig sie für die Pathologie und insbesondere auch für die weiter unten zu erörternde Frage der Heilbarkeit sind, bisher keine ausreichende Beachtung gefunden haben.

Zu einer Abnahme der Differencirung führt ausser der schon besprochenen Regeneration und der noch zu erörternden Transplantation bei specifisch thätigen Zellen das dauernde Darniederliegen der Function, und vor allem eine hauptsächlich durch Entzündung zu Stande kommende Veränderung des Interstitiums. Ich erinnere zunächst an die wichtigsten der früher angeführten Beispiele. Es wurde hervorgehoben, dass die platten Epithelien der Lungenalveolen bei entzündlichen Processen wieder eine cubische, der embryonalen analoge Form annehmen dass ganz entsprechende Umwandlungen auch an den „Endothelien“ der Blut- und Lymphgefässe, an denen des Pericardium und

¹⁾ Centralbl. f. pathol. Anat. Bd 2.

²⁾ Bibl. med. C. H. 9, Arch. f. Entw. Mech. Bd. 6.

des Peritoneum, in erster Linie in Folge von Entzündungen stattfinden. Doch geben auch andere, damals erwähnte Bedingungen zu ähnlichen Metamorphosen Veranlassung, so z. B. die Entlastung vom normalen Druck in den mehr oder weniger klawenden Incisionen der Milz¹⁾.

Ich habe ferner auseinandergesetzt, dass die Bronchialepithelien auf einem veränderten Boden ihre typische, cylindrische Gestalt verlieren, cubisch, und unter Umständen geschichtet werden können und es ist bekannt, dass die Epithelien der Magenschleimhaut auf einer chronisch entzündeten und atrophirenden Mucosa eine indifferentere Beschaffenheit annehmen, und manchmal sich in ein weniger hochstehendes, Schleim producirendes Zellmaterial umwandeln.

Ich wies ferner auf die Umbildungen hin, die in der Niere stattfinden. Bei interstitieller Nephritis vereinfacht sich der Bau der Epithelien der gewundenen Canäle. Sie gehen in cubische Zellen ohne eine specifische Differenzirung über; ganz analog sind die Veränderungen, welche das Hodenepithel bei chronischer Orchitis erleidet.

Weiterhin führte ich Veränderungen an, welche die quergestreifte Musculatur bei Einstellung ihrer Function erleidet, indem sie vor Allem im Verhalten der Kerne das embryonale Aussehen wiedergiebt, und endlich erinnerte ich daran, dass die Bindegewebszellen eine weniger differencirte, protoplasmatische Beschaffenheit annehmen.

Diesen Beispielen füge ich zwei neue hinzu. Sehr prägnant war das Verhalten des Epithels einer Parotis in einem Falle von langdauernder, interstitieller Entzündung. Es handelte sich um einen mit den Erscheinungen des Mumps einsetzenden, dann aber über ein Jahr dauernden, mit Schwellung und Schmerzhaftigkeit einhergehenden Process, der mit zeitweiser und schliesslich dauernder Obliteration des linken Ductus Stenonianus verbunden war. Da auf dieser Seite die Erscheinungen nicht zurückgingen, so wurde die Parotis von Herrn Collegen Krönlein exstirpirt. Es zeigte sich, dass sie grösstentheils aus einem dicht zellig

¹⁾ Vergl. Renggli, Ueber multiple Cysten der Milz. Diss. Zürich 1894. Ribbert, Zur pathologischen Anatomie des Herzens. Dieses Arch. Bd. 147.

infiltrirten, lymphoiden Gewebe bestand, durch welches die umgewandelten Ausführungsgänge hindurchzogen, ohne aber in typisches, alveoläres Gewebe überzugehen. Unser Interesse wird durch das Aussehen des Epithels in Anspruch genommen (Fig. 1 und 2). Es ist in den Gängen nirgends cylindrisch und einschichtig, sondern geschichtet und von ungleichmässiger Form, die freilich nicht immer deutlich wahrnehmbar ist, weil die einzelnen Zellen sich nicht gut von einander abgrenzen lassen. So findet sich (Fig. 1a) eine 3—4fache Lage grosser, meist ovaler Kerne in wechselnder Richtung in ein Protoplasma eingebettet, welches durch senkrecht zum Bindegewebe stehende Streifung an ein geschichtetes Cylinderepithel denken lässt. Auf der gegenüberliegenden Seite des Ganges (Fig. 1b) ist es etwas niedriger, sonst aber gleich beschaffen. In anderen Stellen nimmt es den Charakter eines zweischichtigen, cubischen Epithels an (Fig. 2a), oder es hat das Aussehen eines drei- bis vierfach über einander gelagerten, platten Epithels (2b). Ein Verständniss aller dieser Umwandlungen gewinnen wir leicht, wenn wir uns daran erinnern, dass die Parotis vom Mundepithel abstammt. Die diesem gegenüber höher differenzirten Zellen der Ausführungsgänge bildeten sich auf das Stadium des Plattenepithels zurück.

Ein zweites Beispiel lieferte die Musculatur. In der Umgebung einer grossen, aber noch zellreichen Schwiele des Myocard fand ich dort, wo das Bindegewebe sich zugweise zwischen die angrenzende Musculatur erstreckte, an dieser typische Rückbildungsvorgänge in verschiedener Ausdehnung. In umfangreichen Bündeln waren sämtliche Fasern so umgewandelt, wie es Fig. 3 bei a zeigt. Sie waren alle ausgesprochen hohl, so wie wir es bei der normalen, embryonalen Entwicklung und in Rhabdomyomen sehen. In dem Binnenraum findet sich die Muskelzelle mit dem grossen, meist ovalen Kern. Die zunächst noch deutlich quer gestreifte contractile Substanz ist auf eine relativ schmale Hülle reducirt. Bei b sehen wir die Querstreifung fehlen, und die also weiter zurückverwandelte Substanz ist noch mehr geschwunden. Selbstverständlich giebt es zwischen dem bei a wiedergegebenen Verhalten und den normalen Fasern noch alle Uebergangszustände, so dass z. B., ähnlich wie an der mittleren Faser bei c, anfänglich nur eine mässige Erweiterung

des centralen Hohlraums nachweisbar ist. Andererseits aber findet sich auch noch eine stärkere regressive Veränderung, bei welcher die contractile Substanz noch weit mehr vermindert wird und unregelmässige zackige Conturen annimmt. Alle diese Metamorphosen können wir nur verstehen, wenn wir uns vorstellen, dass die zur Unthätigkeit verurtheilten Muskelfasern auf den embryonalen Zustand einer geringeren Differenzirung zurückkehren. Daneben finden sich freilich auch einfache Atrophien (Fig. 3 bei c).

Wenn in diesem Falle die Muskeln eine röhrenförmige Beschaffenheit angenommen haben, so sehen wir an der Skelettmuskulatur noch eine andere Art der Rückbildung. An Muskeln, die lange Zeit durch eine Kniegelenks-Contractur festgestellt und an Umfang erheblich verringert waren, sah ich einen grossen Theil der Fasern, meist in bündelförmiger Anordnung, auf jene Form embryonalen Verhaltens reducirt, bei welcher die sehr schmalen Gebilde streckenweise mit dichtgedrängten, zahlreichen Kernen besetzt sind (Fig. 4a—b) und keine Querstreifung aufweisen. Die Uebereinstimmung mit dem embryonalen Aussehen ist eine weitgehende (Vgl. z. B. Felix, Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 48). Geringer ist die Rückbildung, wenn, wie in Fig. 4c, die Faser noch Querstreifung zeigt, und die Kerne weniger zahlreich hinter einander aufgereiht sind. So sah ich die Muskelfasern durchschnittlich umgestaltet in einem Fall von Lähmung nach älterer Rückenmarks-Quetschung (Fig. 5). Die Bilder sind ja bekannt, aber man hat sie bisher nicht so gedeutet, wie ich es thue, d. h. im Sinne einer Rückbildung auf ein früheres Entwicklungsstadium.

An die bisher besprochenen Rückbildungsvorgänge, die sich theils auf die Regeneration, theils auf die Zellveränderungen bei Functionsaufhebung und Entzündung bezogen, reihe ich nun die Metamorphose transplanterter Gewebe an. Doch verweise ich hier in der Hauptsache auf meine früheren Mittheilungen¹⁾ und erwähne nur, dass ich an den Epithelien freier Flächen, der Talg- und Speicheldrüsen, der Niere, des Hodens, des Bindegewebes, des Periostes und Knochenmarkes Umbildungen ein-

¹⁾ Ueber Veränderungen transplanterter Gewebe. Arch. f. Entw. Mech. Bd. 6. — Ueber Rückbildung an Zellen u. Geweben etc. Bibl. med. C. H. 9.

treten sah, die ich als Rückbildungen bezeichnete. Dagegen hat nun Lubarsch¹⁾ Einspruch erhoben und geltend gemacht, dass die Veränderungen der transplantierten Zellen sich nicht principiell von den einfachen Atrophien unterschieden, und daher keine Entdifferenzirung oder Rückbildung bedeuteten.

Was nun zunächst den Ausdruck Entdifferenzirung angeht, so habe ich ihn nicht so verstanden, dass die Zellen zu indifferenten Gebilden würden, in denen alle Qualitäten sich die Wage hielten, oder auf ein Minimum reducirt seien. Vielmehr wollte ich damit nur ausdrücken, dass die Zellen die höchste Stufe ihrer Ausbildung eingebüsst und eine weniger hoch entwickelte Beschaffenheit angenommen hätten. Das Cylinderepithel z. B., welches in eine cubische Form übergeht, bleibt deshalb doch immer noch Epithel. Daher schien mir der Ausdruck „Rückbildung“, auf cellulare Vorgänge übertragen, besser geeignet, als die eine viel weitergehende Metamorphose voraussetzende Bezeichnung „Entdifferenzirung“.

Wie verhält es sich nun mit der Behauptung von Lubarsch, dass die Rückbildung von der Atrophie nicht verschieden sei? Die Atrophie bedeutet nichts Anderes, als eine zunehmende Verkleinerung der Zellen bis zum völligen Schwund, wobei natürlich auch die differencirte Beschaffenheit der Zelle ganz allmählich eine Einbusse erleidet. Aber sie geht nicht durch ein einfacheres Zwischenstadium hindurch. Bei der senilen Atrophie der Leber verlieren die Zellen im Centrum der Acini immer mehr an Umfang, aber man kann ihnen, auch wenn sie isolirt werden, noch lange ansehen, dass es Leberzellen sind. Aehnlich verhält es sich in der atrophirenden Niere mit dem Epithel der Schaltstücke und Schleifen. Ebenso conserviren die Muskelzellen des Myocard, mögen sie auch noch so sehr atrophiren, im Wesentlichen ihre Differencirung.

Ganz anders ist es bei der Rückbildung, wie sie nach Transplantation eintritt. Die Zellen verschwinden nicht einfach unter zunehmender Verkleinerung, sondern sie zeigen zunächst, und oft für lange Zeit, ein völlig anderes Aussehen im Sinne einer geringeren Differencirung. Als besonders prägnantes Beispiel führe

¹⁾ Zur Lehre von den Geschwülsten u. Infectiouskrankheiten. Wiesb. 1899.

ich die transplantierte Talgdrüse an, die bei Kaninchen in der Inguinalfalte vorkommt. Statt der hellen, grossen, polygonal-abgeplatteten Epithelien findet man in den Alveolen peripher ein vielschichtiges, dunkles Plattenepithel, welches durchaus dem der grossen Ausführungsgänge und der Epidermis entspricht. Nur die Mitte der Alveolen enthält noch jene hellen, allmählich zu Grunde gehenden Zellen. Das ist eine typische Rückbildung auf einen einfacheren Zustand, in welchem die Zellen sich nicht mehr bis zur Talgbildung weiter entwickeln. Ähnlich ist es aber bei allen anderen Transplantationen, und ebenso auch bei jenen der menschlichen Pathologie entnommenen und oben besprochenen Beispielen.

Nun sagt aber Lubarsch, es handle sich gar nicht um eine Umwandlung der transplantierten Zellen, vielmehr seien die einfacher gebauten Elemente nicht eigentlich die verpflanzten, sondern neugebildete. Denn von den übertragenen Gewebstücken gingen stets kleinere Abschnitte zu Grunde, und an ihre Stelle träten durch einen von den erhaltenen Abschnitten ausgehenden, regenerativen Vorgang neue Zellen. Dazu habe ich Folgendes zu bemerken. Erstens kann ich Lubarsch nicht in ganzem Umfange zustimmen. Denn z. B. für die eben erwähnte Talgdrüse, für die Speicheldrüse und für transplantiertes Hodengewebe glaube ich daran festhalten zu müssen, dass zum Mindesten ein Theil der Zellen direct in eine einfachere Form übergeht. Auch für andere Fälle ist mir das wahrscheinlich, und wenn ich die beschriebenen Veränderungen der menschlichen Musculatur ins Auge fasse, so kann ja von einer Regeneration keine Rede sein. Aber ich will darauf nicht allzu viel Werth legen, weil ich sehr wohl zugeben könnte, dass Lubarsch Recht hat, ohne doch von meinen Anschauungen etwas aufgeben zu müssen.

Denn meine Vorstellungen über Rückbildung laufen im Wesentlichen darauf hinaus, dass an Stelle eines differenzirten Materials ein einfacher gebautes tritt. Ich bin mir aber darüber klar gewesen, dass dieser Ersatz nicht nur durch directe Metamorphose, sondern auch, und häufig allein, durch Regeneration zu Stande kommt, die an Stelle der untergegangenen specifischen Elemente andere, weniger hoch ausgebildete setzt. Bei meinen Transplantations-Versuchen habe ich ja mehrfach hervor-

gehoben, dass eine Zellneubildung stattfindet, und dass gerade die so entstandenen Elemente die geringere Differenzirung zeigen. Dass sie das aber thun, und dass sie sich nicht typisch weiter entwickeln, hat seinen Grund darin, dass, wie oben bei der Regeneration ausgeführt wurde, der Boden, auf dem die Zellen wachsen, die nothwendigen Bedingungen für eine weitere Ausbildung nicht mehr enthält. Eben diese Aenderung des Bodens war es ja aber auch, welche, abgesehen von einer Nekrose grösserer Abschnitte, den Untergang der vollentwickelten Gebilde, vor Allem in den vom Menschen entnommenen Objecten, herbeiführte.

Ich will nun aber gern zugeben, dass ich diese Bedeutung der Regeneration für die Rückbildung früher zu wenig betont habe. Wenn ich mich in dieser Richtung bestimmter ausspreche, so bleibt damit das Wesen des Processes und seine Wichtigkeit für die Pathologie durchaus unangetastet. Für die Lehre von den Geschwülsten aber ist die Rückbildung, so weit sie auf Regeneration beruht, wie wir sehen werden, ganz besonders bedeutungsvoll. Und gerade, wenn man sie so auffasst, ergibt sich ohne Weiteres, dass es unberechtigt ist, die Rückbildung und Atrophie auf eine Stufe zu stellen. Denn bei letzterer handelt es sich ja, wenn sie rein ist, nur um eine regressive Veränderung, nicht um Neubildungsvorgänge. Deshalb kann man nun aber doch beide Processe nicht ganz scharf von einander trennen. Denn die Rückbildung, die manchmal dauernd oder wenigstens sehr lange als solche bestehen kann, endet doch schliesslich sehr oft in Atrophie, und die Grenze beider Vorgänge ist nicht genau zu bestimmen.

So viel über das Wesen der Rückbildung. Nun noch einige Erörterungen über ihre Bedeutung für die Frage der Heilung, für die Metaplasie, und für die Geschwulstlehre.

Insofern es sich bei der Heilung um die Ausfüllung einer Gewebslücke durch neues Gewebe handelt, war von ihr schon oben die Rede. Die den Wiederersatz besorgenden, tieferstehenden Zellen erlangen nur in seltenen Fällen die volle Entwicklung wieder. Nicht anders aber ist es, wenn die Rückbildung sich an entzündliche Vorgänge angeschlossen hat. Dann sitzen die geringer differencirten Zellen auf einem ungünstigen Boden, und

können so die Qualitäten der früher vorhandenen Elemente nicht wiedergewinnen.

Nicht von der Regeneration an sich hängt also die Heilung pathologischer Processe ab. Sie kann sehr lebhaft sein und braucht doch nicht zum Ziele zu führen. Es kommt vor Allem darauf an, dass auch der Boden für die specifischen Elemente vorhanden ist. Das wird aber im Allgemeinen, da entzündetes Bindegewebe nicht wieder auf das normale Verhalten zurückzugehen pflegt, nicht der Fall sein. Könnte man also therapeutisch einwirken, so wäre es vor Allem wichtig, auch die interstitiellen Gewebe zur Norm zurückzuführen. Dann würden die specifischen Elemente schon nachfolgen. Gelingen es also, in der Niere bei interstitieller Nephritis das Bindegewebe wieder wie früher zu gestalten, so könnte man darauf rechnen, dass die rückgebildeten Epithelien auf der normalen Grundlage ihre specifische, secretorische Function wiedergewinnen würden.

Was nun die Metaplasie angeht, so habe ich mich früher bereits ausführlicher über die Rolle ausgesprochen, welche die Rückbildung bei ihr spielt (l. c.). Wenn sich das cylindrische Epithel der Nase in Plattenepithel umwandelt, so geschieht das unter Vermittelung von Uebergangselementen, die eine weniger differencirte Zellart darstellen. Die Cylinderzellen haben ihren typischen Charakter aufgegeben, und auf dem meist durch Entzündung oder auch durch Atrophie veränderten Boden eine einfachere Beschaffenheit angenommen. Dann, in einer anderen Richtung sich wieder weiterentwickelnd, gehen sie in Plattenepithel über. Dazu sind sie aber deshalb fähig, weil sie ja selbst Abkömmlinge der Epidermis sind. Indem sie sich entwicklungsgeschichtlich zu Nasenepitheln fortbildeten, behielten sie deshalb doch die Qualitäten der Epidermis latent bei, um sie gelegentlich wieder zur Geltung zu bringen.

Analog wird es auch bei der Metaplasie anderer Epithelarten und überhaupt anderer Gewebe sein. So wird es uns begreiflich, wie eine Zellform nicht nur dem äusseren Aussehen, sondern dem Wesen nach in eine andere übergehen kann, wie also eine ächte Metaplasie möglich ist. Sehr fraglich aber ist es, ob sie auch durch eine directe, d. h. ohne alle Vermittelung erfolgende Umwandlung der Zellen vor sich zu gehen vermag.

Man kann dagegen nicht etwa geltend machen, dass doch z. B. bei dem Uebergang von Bindegewebe in Knorpel alle Zellen des ersteren keine besonderen Metamorphosen eingingen, bevor sie zu Knorpelzellen wurden. Denn einmal wären die Bindegewebskörperchen in solchen Fällen nicht mehr voll differenziert, sondern weniger hoch ausgebildet, protoplasmareich und so würden sie als Uebergangselemente die Fähigkeit, sowohl faserige wie hyaline Zwischensubstanz zu bilden, in sich vereinigen. Zweitens aber handelt es sich hier wahrscheinlich niemals um gewöhnliche, wenn auch rückgebildete Bindegewebszellen, sondern um Gebilde, die selbst von einem Gewebe abstammen, welches als Grundlage für eine Knorpel-Entwicklung anzusehen ist. Denn diese vollzieht sich ja fast ausschliesslich in Tumoren und auch nur in solchen, die an bestimmten Stellen, vor Allem z. B. in den Speicheldrüsen und dem Hoden vorkommen. Daraus allein geht schon hervor, dass das Bindegewebe, welches sich in Knorpel umwandelt, eine besondere Qualität haben muss, die nicht jedem zukommt. Ich leite es stets von einer Knorpelanlage ab, mag diese nun bereits als solche bestanden haben oder bei Entwicklung eines frühzeitig abgesprengten Keimes entstanden sein, der, wie Wilms jüngst für die Mischtumoren der Niere betonte, verschiedene Anlagen umfasste.

Jene Metaplasie von einer Zellart in eine andere wird nun aber im Allgemeinen nur zwischen nahe verwandten Gebilden vorkommen, zwischen solchen, die von einer gemeinsamen Stammform ausgingen, oder solchen, die selbst genetisch direct in der Weise zusammenhängen, dass die eine die entwickelte Form der anderen ist. Theoretisch ist es denkbar, dass sich auch Zellarten, die auf einer frühen Stufe der embryonalen Entwicklung sich von einander abzweigten, metaplastisch in einander umbilden können, doch fragt es sich, wie weit man darin gehen darf. Jedenfalls sprechen die Erfahrungen beim Menschen nicht für eine grosse Ausdehnung dieser Möglichkeit. Wir sind überzeugt, dass Epithel nicht in Bindegewebe, und dieses nicht in jenes übergehen kann. Und so zweifle ich auch z. B. nicht daran, dass sich einmal als solche differenzierte glatte Musculatur nicht in quergestreifte umzuwandeln vermag. Beide haben eben entwicklungsgeschichtlich nichts mit einander zu thun.

Ich komme schliesslich auf die Geschwülste zurück. Bei ihnen spielen die Rückbildungen eine besonders grosse Rolle, denn die Tumorzellen haben die frühere Differencirung bald mehr, bald weniger eingebüsst. Es handelt sich aber nicht darum, dass die normalen Elemente sich direct in die der Neubildungen umgewandelt hätten, denn diese gingen ja aus jenen nur durch lebhafteste, den regenerativen analoge Neubildungsprocesse hervor. Vielmehr ist der Zusammenhang so zu verstehen, dass die wuchernden Zellen sich nicht in voll differencirte fortzubilden vermögen, und auf einer niedrigeren Stufe verharren müssen, weil sie unter einander und zu dem Boden, auf dem sie wachsen, in einem von der Norm durchaus abweichenden Verhältniss stehen. In den einfachsten Tumoren ist allerdings von Rückbildung noch relativ wenig die Rede. Und auch da hat sie keine Bedeutung, wo es sich nicht um das Hervorgehen von Tumorbestandtheilen aus hochentwickelten Geweben handelt, sondern wo die Geschwulstelemente von embryonalen, abgesprengten Keimen ausgehen, also deren Structur lediglich beibehalten. Das gilt z. B. für die Rhabdomyome.

Sehr ausgedehnt kommt die Rückbildung bei den epithelialen Neubildungen in Betracht.

Schon in Adenomen ist das Epithel nicht völlig ausgebildet. Es zeigt keine Function, und ist auch morphologisch den normalen, specifischen Zellen nicht gleichartig. Es bietet im Allgemeinen das Verhalten von Elementen der Ausführungsgänge. Weit hochgradiger sind die Veränderungen im Carcinom. Hier verlieren die Epithelien bald früher, bald später, die ihnen in der Norm zukommenden morphologischen und physiologischen Eigenschaften. Sie wachsen aber auch unter durchaus veränderten Bedingungen und können so unmöglich eine volle Differencirung darbieten. Nach Art der Vorgänge bei der Regeneration nehmen sie zunächst eine weniger ausgebildete Form an, oder sie gehen von vornherein aus geringer differencirten Gebilden aus, so von den Epithelien der Ausführungsgänge, und behalten dann diese Beschaffenheit bei.

Häufig freilich geht die Aenderung über eine einfache Rückbildung noch hinaus. Es wechseln nicht nur Form und Grösse, sondern auch die Theilungsprocesse verlaufen in mannigfaltigster

Weise abweichend, und so sehen wir die von Hansemann so ausgedehnt, allerdings in anderer Weise, als es hier geschieht, verwertheten Unregelmässigkeiten der Kerntheilung auftreten. An allen diesen Metamorphosen aber, die über die Rückbildung hinausgehen, trägt ebenso, wie an dieser die ungewöhnlich hochgradige Umgestaltung der Lebensbedingungen selbst die Schuld Dehn wenn bei allen anderen Neubildungsvorgängen die normalen gegenseitigen Beziehungen der einzelnen Bestandtheile wenigstens in den Grundzügen gewahrt bleiben, so sind sie in den malignen Tumoren von Grund aus geändert. Dazu mag dann in manchen Fällen wohl auch noch eine nicht völlig ausreichende Ernährung eine Rolle spielen.

Ich betrachte also, wie ich früher schon oft und oben wieder betonte, die in den Geschwülsten vorkommenden Abweichungen der Zellen als secundäre. Sie entwickeln sich, meiner Ansicht nach, erst in der Neubildung, und sind an ihrer Entstehung unbetheiligt. Denn ich halte durchaus daran fest, dass alle Tumoren, auch das Carcinom, aus einer primären Trennung von Zellen aus dem normalen Verbande hervorgehen. Die losgelösten Elemente erfahren dann die Rückbildung, die nach den in diesem Aufsatz gegebenen Auseinandersetzungen unter den durchgreifend geänderten Existenzbedingungen nothwendig eintreten muss.

Mit der Genese der Tumoren hat also die Rückbildung nichts zu thun. Aber ich habe schon an anderer Stelle hervorgehoben, dass vielleicht die Theilungsvorgänge in einfacher gebauten Zellen leichter vor sich gehen, und dass deshalb die secundär zu Stande gekommene Rückbildung an der Schnelligkeit des Geschwulstwachsthums einigen Antheil haben könnte.

Die geringere Differencirung aber, eben weil sie keinen völligen Verlust der Specificität bedeutet, verwischt meiner Meinung nach den Charakter der Ausgangselemente nicht völlig. Epithel bleibt Epithel, und Bindegewebe behält die charakteristische Fähigkeit, Zwischensubstanz zu bilden u. s. w. Ich halte daher auch principiell den Standpunkt für richtig, der eine Eintheilung der Geschwülste auf histogenetischer Basis versucht. Doch ist hier nicht der Ort, darauf genauer einzugehen.

Erklärung der Figuren auf Tafel IV.

- Fig. 1. Verändertes, mehrschichtig gewordenes Epithel eines Ausführungsganges einer chronisch entzündeten Parotis.
- Fig. 2. Aus demselben Object, wie Figur 1. Das Epithel ist *ba b* mehrschichtig abgeplattet.
- Fig. 3. Muskelfasern vom Rande einer Schwiele des Myocardium. Die Fasern sind auf den embryonalen, röhrenförmigen Zustand zurückgebildet.
- Fig. 4. Muskelfasern vom Oberschenkel nach langdauernder Kniegelenkscontractur. Die Fasern sind verschmälert und zeigen embryonalen Kernreichthum.
- Fig. 5. Muskelfasern aus dem Oberschenkel nach Lähmung. Die Fasern zeichnen sich durch reihenförmig gestellte, vermehrte Kerne aus.

