

A r c h i v
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.

Bd. 167. (Sechzehnte Folge Bd. VII.) Hft. 2.

XI.

**Ueber Transplantationen eines Sarcoms der
Thyreoidea bei einer weissen Ratte.¹⁾**

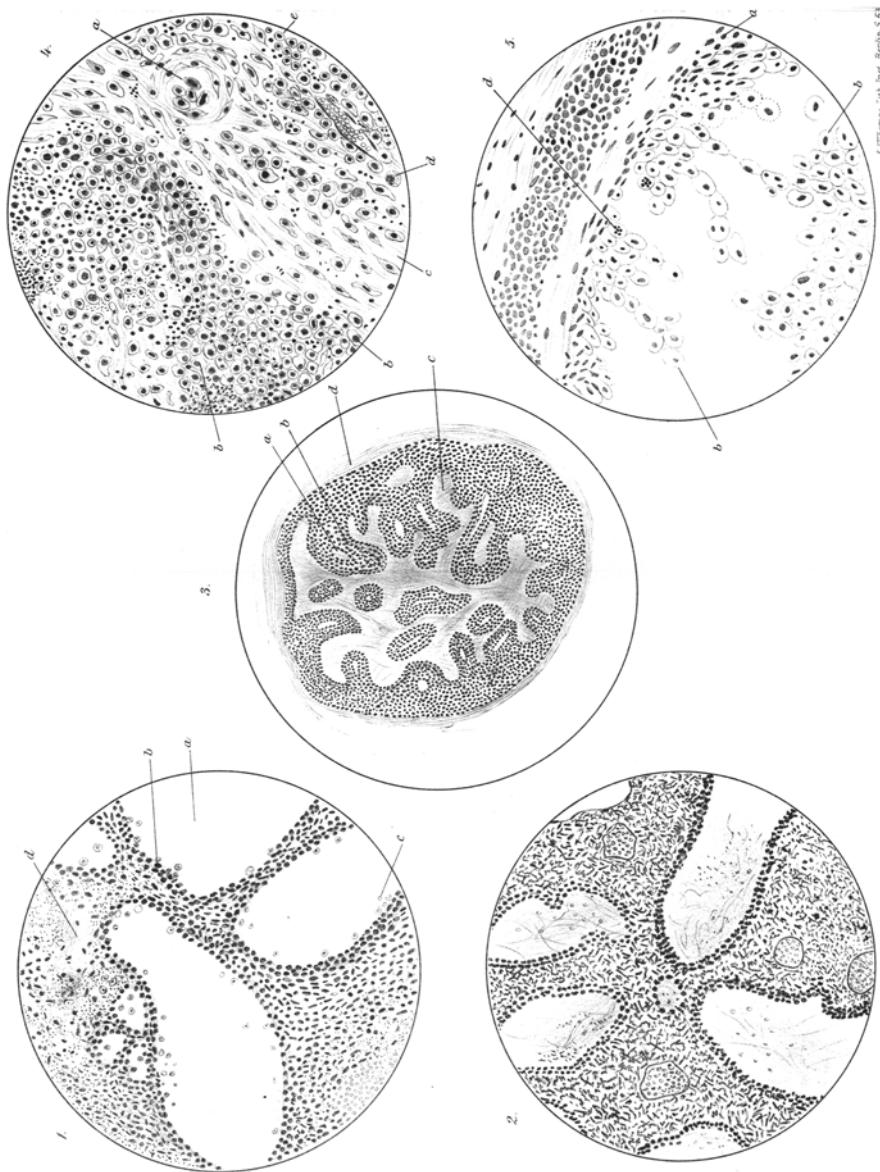
Von
Dr. Leo Loeb in Chicago.

(Hierzu Taf. V.)

Im Folgenden soll über eine Reihe von successiven Transplantationen eines Sarcoms der Thyreoidea einer weissen Ratte berichtet werden, die sich über einen Zeitraum von 15 Monaten erstrecken.

Die Transplantationen wurden in die Bauchhöhle und in den Rücken von weissen Ratten vorgenommen. Im Ganzen wurden 360 Stücke transplantirt in ungefähr 150 Thiere. Die Transplantation gelang auch in einer Ratte, die einer Kreuzung einer wilden grauen Ratte und einer weissen Ratte entstammte. Der ursprüngliche Tumor war ein gefäßreiches Sarcom. Charakteristisch waren Erweichungshöhlen, die in demselben aufraten, hauptsächlich bedingt durch myxoide Auflösung der Zellen. Secundär traten Blutungen in diesen Höhlen auf. An der Peripherie dieser kleinen Cysten ordneten sich häufig, wenn auch nicht

¹⁾ Makroskopische und mikroskopische Präparate wurden auf der I. Versammlung der American Society of Pathologists and Bacteriologists, Boston April 5—6, 1901, gezeigt. Siehe Journal Med. Research. Vol. I.



immer, die Tumorzellen in regelmässiger, Palissaden-artiger Weise an. Diese Rundzellen waren häufig etwas tiefer gefärbt. Eine bestimmte Beziehung der Zellen zu den Gefässen konnte hier nicht festgestellt werden. Die Kerne waren im Ganzen rundlich, zuweilen spindelförmig. Dieser Tumor in der Schilddrüse einer Ratte wurde extirpiert, bald jedoch, im Verlaufe einiger Wochen, recidivirte er, und nach der Operation traten eine Reihe von localen Metastasen in der Nähe der Operationswunde auf in Form von kleinen, rundlichen Knötchen. Dieser Tumor wuchs im Verlaufe weniger Wochen zu über Nussgrösse heran. Allgemeine Metastasen durch die Blut- oder Lymphgefässe fanden nicht statt.

Die transplantirten Stücke wurden zu den verschiedensten Zeiten nach der Transplantation mikroskopisch untersucht. Ohne auf Einzelheiten einzugehen, sollen als Haupt-Befunde in den ersten 9 Tagen nach der Transplantation angeführt werden:

Der grösste Theil des transplantirten Stückes wird nekrotisch. Die Kerne des centralen Theiles werden pyknotisch, die Zellen schrumpfen und ihr Contour tritt deutlicher hervor. In der Peripherie finden wir gewöhnlich Leukocyten-Haufen, nach aussen von ihnen kernloses Gewebe. Die Menge der Leukocyten wechselt sehr; zuweilen sind kaum Leukocyten vorhanden. Es hängt das wohl zum Theil von secundären Umständen ab, ob z. B. das transplantirte Stück während der Transplantation inficirt wurde oder nicht. Schon in den ersten 15 Stunden kann man in der Peripherie des transplantirten Stückes eine Ansammlung von bläschenförmigen Kernen mit Mitosen sehn. Wahrscheinlich sind diese Kerne zum Theil wenigstens von dem Tumor producirt, vielleicht auch von dem umgebenden Bindegewebe. Sie fehlen gewöhnlich an solchen Stellen, wo Fett oder derbes Bindegewebe in der Peripherie des Tumors mit transplantirt wurden. Man findet nun zu verschiedenen Zeiten bis zu 14 Tage nach der Transplantation in dem Theile des transplantirten Stückes, wo die pyknotischen Kerne lagen, Mitosen. Eine Reihe von Zellen hier sind etwas besser erhalten, die Kerne noch nicht ganz pyknotisch. In solchen Zellen nun finden sich in diesen Fällen Mitosen. Da dieses Stück von einer kernlosen Schicht und von einer Leukocyten-Schicht umschlossen wird, so ist es unwahrscheinlich, dass diese Mitosen von einwandernden Zellen herrühren, doch mit Sicherheit lässt sich das nicht feststellen. Nicht wesentlich anders verhielten sich in der ersten Zeit Stücke, welche in Meerschweinchen transplantirt wurden.

Schon von dem 4—5 Tage nach der Transplantation an, gewöhnlich aber erst voll ausgeprägt von dem 7—8. Tage an, finden wir um das transplantirte Stück einen sehr starken Mantel von wucherndem Bindegewebe, in dem Cysten liegen, nicht unähnlich denen des Tumors selbst. Dieses

Gewebe liegt sicher zum Theil schon in dem peripherischen Gebiet des übertragenen Stückes selbst. Aber wie weit hier nur ein Eindringen wuchernden Bindegewebes der Nachbarschaft mit Auflösung des nekrotischen Tumorgewebes und daraus resultirender Cysten-Bildung, wie weit eine Theilnahme des peripherischen, transplantirten Tumorgewebes an dieser Wucherung stattfindet, lässt sich nicht mit Sicherheit feststellen. An manchen Stellen stößt das transplantirte besser erhaltene Tumorgewebe direct an das wachsende Gewebe an, und hier könnte ja leicht die Quelle des wachsenden Gewebes sein, was sich aber auch nicht mit Bestimmtheit sagen lässt. Ist die Transplantation erfolgreich, so finden wir dichtes, faseriges Bindegewebe um das nekrotische, transplantirte Stück und um dieses nun finden wir dann Sarcomgewebe. Von dem Bindegewebe, welches das nekrotische Stück einschliesst, ziehen Septa in den Tumor, denselben zum Theil ganz durchsetzend und mit dem Bindegewebe in der Tumor-Peripherie zusammenhängend; zum Theil verlieren sich solche Septa im Tumor.

Es wurde der Versuch gemacht, die Grenze zwischen transplantirtem und umgebendem Gewebe dadurch zu bestimmen, dass die Stücke in einem Gazesack eingeschlossen in das andere Thier transplantirt wurden. In über der Hälfte dieser Versuchsthiere entwickelten sich Tumoren aus diesen transplantirten Stücken. Nach 8 Tagen finden sich an einzelnen Stellen um die Gaze, aussen und innen von derselben, sehr zellreiche kleine Knötchen mit Mitosen. Diese im jungen Bindegewebe liegenden kleinen Zellinseln stellen wahrscheinlich die Stellen dar, wo der Tumor sich entwickelte. Nach 14 Tagen fand sich das nekrotische transplantirte Stück im Gazesack. Es war umgeben von dichtem, faserreichem Bindegewebe. Nach aussen davon lag der Tumor, zum kleinen Theil innerhalb des Gazesacks, grösstentheils aussen. Die Gaze war durch den wachsenden Tumor gespannt. Bindegewebs-Septa, die eine Verbindung zwischen der inneren, den nekrotischen Theil einschliessenden, und der äusseren, den wachsenden Tumor einschliessenden Bindegewebeskapsel hervortreten, durchzogen den Tumor an einzelnen Stellen. Mit diesem Bindegewebe standen auch derbe Bindegewebszüge in Verbindung, welche die Gaze umgaben. Um die Gazefäden waren Fremdkörper-Riesenzellen gebildet. An einzelnen Stellen stiess das zellreiche Tumorgewebe direct an die Gaze an und umschloss auch Riesenzellen. Es ist wahrscheinlich, dass an solchen Stellen die Riesenzellen durch den Tumor selbst gebildet wurden, da ja wohl die Riesenzellen allein dem andringenden Sarcomgewebe wohl nicht stand gehalten hätten. Zudem bemerkte man an manchen Stellen Karyorrhexis an den Kernen der Riesenzellen, was auf den Untergang derselben hindeutet; es werden wahrscheinlich neue wieder gebildet, da die Zahl derselben gross ist. Die Structur des Tumors ist typisch. Wir finden sehr viele Mitosen, und an manchen Stellen bilden sich ausserhalb und innerhalb des Gazesacks die beschriebenen Cysten. Also auch hier entsteht der Tumor in dem peripherischen Theil des transplantirten Stückes. Aber auch durch diesen Versuch ist kein

weiterer Aufschluss darüber gewonnen worden, wie weit das transplantirte Stück selbst an der Tumor-Bildung Theil nimmt. An einer Seite der Gaze war fast kein Tumor gebildet, erst secundär wuchs das Sarcom hier herein. Es zeigt uns die Untersuchung dieser Stücke, dass das Wachsthum von einzelnen Punkten aus stattfindet. Das erklärt vielleicht auch eine Beobachtung, die öfters gemacht werden konnte, dass nehmlich eine Transplantation grösserer Stücke Tumors erfolgreicher zu sein pflegte, wie eine solche kleinerer Stücke, obwohl, wie wir später sehen werden, schon die Uebertragung einer Zelle genügt, um einen Tumor zu gewinnen. Wahrscheinlich bietet ein grösseres Stück eine grössere Angriffsfläche dar, und kleinere Inseln sind vorhanden, in denen das Tumorgewebe der Nekrose entgeht. Die Untersuchung späterer Stadien solcher Tumoren brachte nichts wesentlich Neues. In einem Stück 5 Wochen nach der Transplantation zeigte sich der Tumor ziemlich weit von der Gaze entfernt. Derbes Bindegewebe lag zwischen Gaze und Tumor. Das ist wohl einem secundären Bindegewebs-Wachsthum zuzuschreiben, das an die Stelle des Tumors trat, der vielleicht selbst durch Infection (der Darm war mit der Gaze und dem Bindegewebe herum verwachsen) an dieser Stelle zu Grunde ging.

Diese Befunde lassen in Bezug auf den Ursprung der Tumor-Bildung 2 Deutungen zu. Entweder das wachsende Bindegewebe um den Tumor, welches vom transplantirten Stück oder von dem umgebenden Gewebe herühren könnte, bildet selbst den Tumor, und das derbfaserige Bindegewebe wäre nur ein Theil des Tumors oder, und das ist wahrscheinlicher, die Tumorzellen liegen in dem Gerüst des das nekrotische Stück umgebenden wachsenden Bindegewebes. Wenn nun eine Transplantation erfolgreich war, d. h., wenn um das transplantirte Stück sich ein Tumor entwickelte, so machte sich das frühestens am 7. Tag nach der Transplantation bemerkbar, (von einigen Ausnahmen abgesehen, wo ein Tumor unvermuthet viele Wochen nach einer Transplantation wuchs) spätestens wurde es am 20. Tag, gewöhnlich aber zwischen dem 10. und 16. Tag deutlich. Von dem 10. Tag an etwa begann der Tumor zu wachsen. Derselbe wuchs stark bis zum 17. oder 18. Tag und hatte in dieser Zeit vielleicht die 15—20 fache Grösse des ursprünglichen Stückes erreicht. Es wuchs so weit als ein saftiger, aber in der Hauptsache solider Tumor. Von da an pflegten die regressiven Vorgänge, wie die myxoide Erweichung, stärker zu werden, besonders im Centrum, und so bildet sich nun allmählich eine Cyste. Fortwährend aber wächst die Peripherie weiter, die Cyste erweitert sich; nun jedoch wird die weitere Ausdehnung etwa bis zum 25. Tag relativ geringer, und weiterhin ist eine stetige aber etwas langsamere Zunahme zu bemerken, falls keine Infection stattfindet, durch welche das Bild geändert wird. Würde also das Wachsthum in Form einer Curve dargestellt, in der die Abscisse die Tage und die Ordinaten die Volumen-Zunahme bedeuten, so würde der Ordinaten-Zuwachs allmählich abnehmen. Neben der myxoiden Degeneration finden noch andere Veränderungen statt, welche ebenfalls zur Cysten-Bildung führen. Diese werden weiter unten besprochen werden. Die Zahl der

erfolgreichen Transplantationen war in den einzelnen Fällen verschieden, manchmal wuchsen alle übertragenen Stücke, manchmal nur 1 oder 2, manchmal keins. In einer Reihe von Fällen wurden Ratten mit Tumoren gefüttert. Auf diese Weise wurden keine Tumor-Bildungen hervorgerufen, wohl aber gelang es, Tumoren zu produciren durch Injection der Flüssigkeit, welche sich in den Cysten fand. 7 derartige Versuche wurden ange stellt, 4 ergaben ein positives Resultat, in 3 anderen wurden eingekapselte Abscesse nach etwa 12 Tagen gefunden. In diesen letzteren Fällen waren der Cysten-Flüssigkeit eiter-erregende Mikroorganismen beigemischt gewesen.

In dem ersten erfolgreichen Fall waren am 16. und am 26. September 1900, je 4 ccm Cysten-Inhalt injicirt worden. Thier stirbt am 7. November 1900. Es fanden sich bei der Obdunction eine Reihe von Tumoren in Verbindung mit dem Darm und am Peritonaeum. Mikroskopische Untersuchung ergiebt, dass der Charakter der Tumoren ganz derselbe war, wie der des ursprünglichen Tumors, ein cystisches Sarkom. Mehrere Knoten werden in andere Thiere transplantirt und entwickeln sich zu grossen Tumoren.

Der zweite erfolgreiche Fall: Am 16., 26., 28. September werden je 4 ccm Cysten-Flüssigkeit injicirt. Mitte October beginnt diese Ratte Zwangsbewegungen in einer Richtung entgegen dem Uhrzeiger um eine verticale Axe auszuführen, auch in derselben Richtung um ihre Längsaxe sich zu drehen, sobald man das Thier anfasst. Der Kopf wird in bestimmter Richtung fixirt gehalten. (Bei 3 anderen Ratten wurden ähnliche Bewegungen beobachtet.) Am 15. November Knoten in der Peritonealhöhle fühlbar. Thier frisst nur wenig. Sein Leib schwollt an. Das Thier wird am 24. November getötet. Viele Knoten in der oberen Hälfte der Peritonealhöhle, grosse Tumormassen in dem linken Hypochondrium, Knoten auf dem Magen, grösserer Knoten am Mesenterium mit Stiel befestigt. 3 Tumoren im Becken. Die Tumor-Massen im linken Hypochondrium wachsen an zwei Stellen durch das Zwerchfell in die Pleurahöhle hinein.

Unterlappen der linken Lunge consolidirt. In der Bauchhöhle serös blutige Flüssigkeit. Verschiedene Stellen, mikroskopisch untersucht, zeigen typische Tumor-Struktur. Ein Tumor, welcher der seitlichen Bauchwand aufsass, zeigte einige Abweichungen, die später im Zusammenhang mit einigen weiteren Variationen besprochen werden sollen.

3. Fall. Am 28. Januar 1901 etwa 3 ccm, am 1. Februar 1 ccm Cysten-Flüssigkeit injicirt.

Am 23. Februar fühlt man einen Knoten in der Peritonealhöhle. Am 27. Februar getötet: Am Omentum sitzen 1 grosser und 5 kleine Knoten.

4. Fall. Am 21. März 1901 wird ein sterilisirter kleiner Kasten, der mit Gaze an der offenen Seite bedeckt war, in die Bauchhöhle eingeführt. Am 23. März wird $\frac{1}{2}$ ccm Cysten-Saft auf und durch die Gaze in den Kasten injicirt. Am 7. April fühlt man an einer Kante des Kastens einen fast Nuss-grossen Tumor. Thier wird am 12. April getötet. Um den Kasten sind Darm, Leber, Processus xiphoides durch Membranen zusammengeklebt.

Aussen an dem Kasten, an der Seite, wo injicirt war, befand sich, durch Bindegewebe an die Gaze befestigt, ein nussgrosser Tumor; im Inneren desselben eine Höhle mit Flüssigkeit, die in putrider Zersetzung begriffen war. Der Tumor drang nicht durch die Gaze durch. In der Nähe dieses Knotens, auch auf der Gaze und in der unteren Hälfte der Peritonealhöhle sassen etwa 8 Tumorknoten von verschiedener Grösse. Mikroskopische Untersuchung ergiebt typische Tumorknoten.

Auf Schnitten findet man in den kleinen Cysten bei mikroskopischer Untersuchung häufig Zellen schon hydropisch. Bei Untersuchung des Cysten-Inhalts im hängenden Tropfen finden wir einzelne Zellen und runde Gebilde verschiedener Grösse. Wahrscheinlich sind die injicirten isolirten Zellen der Ausgangspunkt der Tumorbildung. Einzelne Zellen waren daher genügend, um einen Tumor entstehen zu lassen.

Wir sehen auch, dass die Tumorenbildung nicht sehr stark verzögert ist bei Injection von Cysten-Flüssigkeit im Vergleich zu der Tumorbildung nach Transplantation. Es wurden eine Reihe von Erfahrungen gemacht, die es als sicher erscheinen lassen, dass transplantierte Stücke, die schon von Beginn mit Bakterien inficirt waren, die später Eiterung oder Fäulniss veranlassten, einheilen und wachsen konnten. Die inficirte Stelle wurde in einigen Fällen von Bindegewebe eingekapselt. Dann erfolgte häufig Durchbruch nach aussen, der inficirte Theil des Stückes konnte so ausgestossen werden, die Haut begann an dieser Stelle zu regeneriren, und so konnte der Tumor wie gewöhnlich weiter wachsen. In anderen Fällen wächst der Tumor trotz der Infection kräftig. Die Mikroorganismen scheinen den wachsenden Sarkomzellen selbst wenig anhaben zu können. Sobald aber die Degeneration im Tumor, wie gewöhnlich im Laufe des Wachstums, stärker wird, breitet sich die Infection aus. Und zuletzt haben wir eine Schale wachsenden Sarcoms, welche eine putride, geronnene Masse einhüllt. Unter dem Einfluss der Fäulnissbakterien gerinnt die Cysten-Flüssigkeit gewöhnlich.

Einige Beweisfälle mögen zur Erhärting dieser Thatsachen angeführt werden.

Ein Tumor, der in eine tiefe Hauttasche transplantirt und weit von der Hautwunde entfernt war, war 12 Tage nach der Transplantation stark gewachsen. Dann wurde die Haut an einer Stelle über dem Tumor so sehr adharent, dass sie nicht mehr verschieblich war und Durchbruch drohte. Die Haut wurde hier durchschnitten, und es fand sich eine weisse, käsige Masse, von Bindegewebe eingekapselt. Von der Bindegewebekapsel zogen Septa in den Tumor.

Ein anderes Beispiel: Am 28. Januar 1901 war ein Stück transplantirt worden. Ein Theil des Stückes brach durch die Haut durch. Eine putride Masse entleerte sich, die Wunde heilte, und das zurückgebliebene Stück wuchs stark. Am 16. Februar, nach 13 Tagen, war ein bedeutender Tumor vorhanden. Nahe der Durchbruchsstelle befanden sich in Verbindung mit dem Tumor viele kleine, runde Knötchen. Diese Knötchen waren theilweise recht hart. Man sieht makroskopisch deutlich, wie diese Knötchen theilweise noch in

Verbindung mit dem Haupttumor stehen, andere Knötchen lösen sich allmählich los. In diesen Theilen war keine Gelegenheit zu einer nachträglichen Infection vorhanden, da das transplantirte Stück sehr bald ganz von Bindegewebe abgeschnürt wurde und die Hautwunde sich in beträchtlicher Entfernung von dem Tumor befand. In einem anderen Theil war ein Stück eines Tumors aus der Peritonealhöhle eines Thieres unter die Haut eines anderen Thieres transplantirt worden. Der Tumor war mit dem Darm des Thieres verwachsen gewesen. Gleichzeitig übertragene Stücke desselben Tumors wachsen nicht, sondern werden grünlich gefärbt und verfallen einer häufig nach Infection mit Darmbakterien beobachteten charakteristischen Fäulniss. Der ersterwähnte Tumor aber begann nach etwa 14 Tagen stark zu wachsen, färbte sich dann plötzlich in der Mitte, nicht aber in der Richtung nach der Haut - Oeffnungsstelle zu, ebenfalls grünlich, dann schwärzlich, und stirbt nun zum grossen Theil ab, wächst aber am Rande weiter. Hier waren sicher die Fäulniss-Mikroorganismen schon von Anfang an vorhanden gewesen.

In einem anderen Falle wächst nach 14 Tagen ein Stück an der Seite und am Grunde, das nach 6 Tagen in der Mitte grünlich gefärbt und putrid war, aus, worauf dann bald der putride Theil ausgestossen wurde.

Es gab aber eine Möglichkeit, durch welche dem Vorschreiten der Infection in dem Tumor Einhalt geboten wurde, und zwar durch Abschnüren von einem, gewöhnlich aber mehreren Knötchen von verschiedener Grösse von dem Haupttumor, und zwar gerade nahe der Stelle, wo die Infection ihren Sitz hatte oder wo der Aufbruch erfolgt war. Hier wuchs das Bindegewebe, und dieses schnürte Tumortheile ab. Ob auch ein actives Hervorwachsen des Tumors stattfand, ist unsicher. Dieses Zusammentreffen von Ulceration eines Tumors und der Bildung kleiner secundärer Knötchen nahe dabei war so häufig, dass es wohl kaum als ein Zufall anzusehen ist. Auch sonst war es schon häufig aus dem lobulirten Charakter eines Tumors möglich, eine stattgefundene Infection im Innern des Tumors zu diagnosticiren. Ungleicher Wachsthum mit Einschnürung durch Bindegewebstränge folgten einer solchen Infection. War die Abschnürung vollständig, so konnte sich ein neuer Tumor entwickeln, obgleich die Hauptmasse des transplantirten Stückes faulte. Oft waren beide Stücke noch durch einen Stiel von Tumorgewebe verbunden. Dann konnte für eine Zeit lang der secundäre Knoten getrennt wachsen, bis die Infection durch den Stiel auch in ihn vordrang. Einige Beispiele mögen für diesen Vorgang angeführt werden. Ein am 14. März transplantirter Tumor war am 21. März putrid; nahe der Aufbruchsstelle hatten sich 2 Knoten ganz abgeschnürt. In diesen Knoten fanden sich hauptsächlich Spindelzellen mit vielen Mitosen.

In einem anderen Falle war ein grosser Tumor, der vor 5—7 Tagen als ein kleines Stück transplantirt war, inficirt worden. Der Inhalt der Cysten war geronnen. Daneben hatten sich mehrere gesunde, nicht degenerirte, derbe Knoten abgeschnürt. Ein Tumor, der am 1. December transplantirt war, wurde später dadurch, dass ein Stück herausgeschnitten wurde, an einer Stelle inficirt. Als der Tumor am 13. Januar 1901 herauspräparirt

wurde, zeigte sich, dass eine Reihe von Knoten an der inneren Seite sich losgelöst hatten, nahe der Stelle, wo die Infection stattgefunden. Einige Knötchen waren im Process der Ablösung, ein anderer Knoten war schon vollständig von dem Haupt-Tumor durch Bindegewebe getrennt. Auch im Innern dieser Knötchen war schon myxoide Erweichung eingetreten, eine derbe Kapsel umgab dieselben.

Schon nach 18 Tagen traten neben einem Tumor, der am 1. Febr. 1901 implantirt wurde und eitrig war, secundäre Knötchen auf. Am 19. Februar fanden sich hier secundäre Knötchen. Sogar wenn das inficirte Stück gar nicht wächst, können sich viele kleine Knoten daneben abschnüren, die viele Mitosen enthalten und Sarcomgewebe darstellen.

Doch ist stattgefundene Infection nicht die einzige Ursache der Bildung von localen Metastasen. Später soll eine weitere Ursache angeführt werden.

Es wurde schon oben erwähnt, dass zuweilen ein Tumor erst später zu wachsen beginnt, zuweilen erst am 20. Tag nach der Transplantation. Dies erfolgt besonders, wenn ein transplantirtes Stück inficirt war, kann aber auch in einem nicht inficirten Stück stattfinden. In etwa 4 Fällen traten Tumoren viele Wochen nach der Transplantation auf zu einer Zeit, wo kein Wachsthum mehr erwartet wurde. In einzelnen Fällen hörte ein Tumor auf zu wachsen oder wurde sogar kleiner, so dass er allmählich fast verschwand.

Es wurden einzelne Versuche gemacht, um die Ursache dieses Wachsthum-Stillstandes zu bestimmen, um insbesondere festzustellen, ob derselbe durch allgemeine oder locale Verhältnisse bedingt wurde.

Ein Stück aus einem grösseren inficirten Tumor, in dem der Cysten-Inhalt geronnen war, wurde am 26. November transplantirt. Das Stück wuchs nicht merklich. Am 20. December wurde ein Stück herausgeschnitten, daraufhin wächst das zurückgelassene Stück ein wenig, hört aber bald zu wachsen auf, wird von einer Bindegewebekapsel umschlossen und wird kleiner. Am 24. Januar 1901 wird ein Stück dieses Tumors in die Peritonealhöhle einer anderen Ratte übertragen.

In 15 Tagen entwickelt sich hieraus ein grösserer Tumor, der zu weiteren Transplantationen benutzt wurde, die erfolgreich waren. In der Zwischenzeit entstanden nach der am 24. Januar erfolgten Herausnahme des Stückes aus dem ursprünglichen Tumor eine Reihe kleiner Perlen, die am 5. Februar am Verschwinden waren.

In einem anderen Fall begann aber nicht nur das transplantirte Stück zu wachsen, sondern auch der Rest des Tumors, der seit einiger Zeit aufgehört hatte zu wachsen, und ebenso wuchs das Stück, welches von diesem Tumor transplantirt war, obwohl es nicht in ein anderes, sondern in dasselbe Thier transplantirt worden war, in dem das Stück vorher nicht gewachsen war. Ein kleines Tumorknötchen war in diesem Fall mit seiner Kapsel in ein anderes Thier transplantirt worden und begann nach einiger Zeit zu wachsen; die straffe Kapsel wurde durch den inneren Druck des wachsenden Tumors gedehnt. Dann blieb der Tumor lange Zeit unverändert; kein

weiteres Wachsthum erfolgte. Am 11. Januar 1901 wurde ein Stück herausgeschnitten. Nun begann in den nächsten 14 Tagen das zurückgelassene Stück stark zu wachsen, es bildete eine Hühnerei-grosse Cyste, die etwa 3—4 mal mehr Tumormasse enthielt, wie das ursprüngliche Stück.

Ein in dasselbe Thier ebenfalls am 11. Januar transplantirtes Stück dieses Tumors entwickelte ein stark wachsendes Sarcom. Zwei weitere ähnliche Versuche, in denen in dem einen Fall Eiterung eintrat, in dem anderen wahrscheinlich ebenfalls Infection vorlag, ergaben ein negatives Resultat. Aber auch wenn keine Infection vorliegt, erfolgt nicht immer Wachsthum, wenn ein Stück herausgeschnitten wird, wie folgender Versuch zeigt. Am 26. April 1900 wird ein Stück transplantirt. Am 13. Mai ist das Stück etwas kleiner. Am 26. Mai wird ein Stück aus dem Tumor ausgeschnitten, der als eine flachgedrückte Cyste unter der Haut lag. Am 18. Juni war wieder ein ganz kleines Knötchen gebildet. Am 12. Juli wird es zum Zwecke mikroskopischer Untersuchung herausgeschnitten. In diesem Stück waren keine Mitosen mehr vorhanden. Vielleicht hatte eine ähnliche Wirkung, wie das Herausschneiden eines Stückes, das Durchziehen von Seidenfäden durch 2 Tumoren, die beide am 29. Juni transplantirt waren. Sie wuchsen kaum. Am 23. Juli wurden durch beide Seidenfäden gezogen; in den nächsten Tagen begannen beide Tumoren zu wachsen, der eine war deutlich gewachsen, als er am 4. August herausgenommen wurde; der andere, welcher am 28. Juli extirpiert wurde, begann gerade zu wachsen. Während in den oben geschilderten Versuchen der Zusammenhang zwischen Wachsthum und experimentellem Eingriff sicher war, ist er in diesen letzteren Fällen nur als wahrscheinlich zu bezeichnen.

Wenn ein Stück eines Tumors, der in starkem Wachsthum begriffen war, ausgeschnitten wurde, so wuchs das zurückgelassene Stück, auch wenn es klein war, gewöhnlich zu einem neuen Tumor aus. Oefters wurde bemerkt, dass das zurückgelassene Stück nachher nicht als ein zusammenhängendes Ganzes wuchs, sondern als eine Reihe von ganz oder fast ganz isolirten Kugeln. Dieses Wachsthum in Form von gesonderten Kugeln wird schon deutlich, so bald Ende der ersten oder Anfang der zweiten Woche die Stücke wieder deutlich grösser geworden sind. Die Erklärung ist wahrscheinlich in dem Umstände zu suchen, dass durch die Operation die Oberfläche des zurückgelassenen Stückes unregelmässig wurde unnd jede hervorragende Zacke zu einem neuen Wachstums-Centrum wurde. In mehreren Fällen erfolgten ferner, nachdem ein Stück herausgeschnitten worden war, in der nächsten Zeit im Umkreise locale Metastasen. Insbesondere war dieser Zusammenhang deutlich in einem Fall, wo am 31. December 1900 aus einem intraperitonealen Tumor ein Stück herausgeschnitten wurde. Es war zu dieser Zeit nur ein einziger Tumor vorhanden. Als dann am 13. Januar die Peritonealhöhle wieder eröffnet wurde, war in derselben eine grössere Anzahl isolirter Knötchen vorhanden.

In ähnlicher Weise wurden auch in anderen Fällen durch Contact locale Metastasen-Bildungen bewirkt. Einige Beispiele mögen angeführt

werden. Am 10. October 1900 wird ein Stück Tumor in das Peritonaeum einer Ratte transplantirt; das Thier stirbt am 12. November, das transplantirte Stück und ein grosser Theil des daraus entstandenen Tumors waren verjaucht. Viele intraperitoneale Metastasen waren vorhanden. Genau dort, wo ein grösserer Tumor der ventralen Hälfte der Bauchhöhle den an der Seite der Wirbelsäule verlaufenden Muskeln anliegt, sind secundäre Knötchen in der Musculatur vorhanden, ganz getrennt von dem grösseren Tumor.

In einem anderen Falle wird ein Stück, das vorher nicht gewachsen war, in die Bauchhöhle eines anderen Thieres übertragen und wächst. 15 Tage nach der Transplantation befanden sich nicht nur Tumoren in der Bauchhöhle, sondern auch in der Musculatur und dem subcutanen Gewebe der vorderen Bauchwand, da wo der Schnitt in der vorderen Bauchwand angelegt und wo das Stück in die Bauchhöhle eingeführt worden war. Dasselbe Vorkommnis wurde in einer anderen intraperitonealen Transplantation beobachtet.

In einem anderen Falle waren schon 7 Tage 17 Stunden nach Einführung eines Stückes unter die Haut von dem Hauptstück ganz getrennte Knötchen dort vorhanden, wo das Stück bei der Transplantation das subcutane Gewebe in der präparirten Hauttasche berührte. Das transplantirte Stück selbst war grösstenteils putrid, von Bindegewebe umgeben, das bereits Cysten enthielt. Viele Lymphdrüsen wurden im Laufe dieser Transplantationen untersucht; auch die dem Tumor nächstgelegenen zeigten keine secundären Knötchen. Wohl aber fanden wir vielfach in den Lymphdrüsen gelegene endotheliale Zellen.

Auch durch die Blutgefässe wurde keine Metastasen-Bildung vermittelt. So verhielt sich schon der ursprüngliche Tumor, und gerade so verhielten sich alle später transplantirten Stücke. Also, obwohl Contactmetastasen sehr leicht erzeugt wurden, erfolgte nie eine Metastase auf dem Lymph- oder Blutstrom. Da eine sehr grosse Anzahl der transplantirten Stücke zu den verschiedensten Zeiten untersucht wurde, so liess sich der morphologische Charakter des Tumors unter den verschiedensten Bedingungen feststellen.

Der Bau des ursprünglichen Tumors wurde schon oben geschildert. Charakteristisch für dieses Sarcom war die Cysten-Bildung, die auf einer myxoiden Degeneration beruht (über den chemischen Charakter der Erweichung soll hierdurch nichts ausgesagt sein). Zellen und Fasern lösen sich auf. Zellen in der Peripherie und im Innern der Höhlen sind hydroatisch. Hydropische Zellen sind oft noch in mitotischer Theilung begriffen. Die Randschicht der Sarcomzellen zeigt eine regelmässige Anordnung. Blutungen finden häufig in diesen Erweichungshöhlen statt. Dieser Charakter des Tumors kehrt nun immer wieder. In dem 360. Stück, das transplantirt wurde, zu einer Zeit, wo die ursprüngliche Ratte schon $\frac{1}{4}$ Jahr tot war, ist dieser Charakter so deutlich ausgeprägt, wie in dem ersten Stück. Wenn so auch immer eine Rückkehr zu dem ursprünglichen Typus erfolgt, so

existirt doch eine gewisse Variations-Breite für die Structur dieses Tumors, und geringe Aenderungen in gewissen Factoren mögen ein ganz anderes Bild verursachen.

In der Peripherie des Tumors war gewöhnlich die myxoide Erweichung nicht vorhanden; da, wo die Sarcomzellen in das Nachbargewebe vordringen, waren die Fasern deutlich zwischen den Zellen vorhanden, keine hydropische Veränderung lag vor. Oft waren auch die Fasern zwischen Zellen, die direct um Blutgefäße lagen, besser erhalten. An solchen Stellen war nun gewöhnlich der Spindelzellen-Charakter des Gewebes deutlich ausgeprägt. Je weiter man nun aber diese Zell- und Faserbündel nach innen verfolgte, desto hydropischer wurden Zellen und Fasern. Die Zellen verloren ihre Spindelform und wurden mehr rundlich. Die Grösse der Zellen blieb annähernd constant. Doch finden wir auch in diesem Punkte Abweichungen. Da, wo in der Peripherie junge Knoten abgelöst wurden, zeigten diese oft den Charakter eines einfachen Spindelzellen-Sarcoms. In den äusseren Theilen eines solchen Knotens waren die Fasern derber. Viele Mitosen waren vorhanden. Dann trat allmählich auch hier, in der Mitte des Knotens gelatinöse Erweichung ein. Wenn auch oft direct um die Gefäße die Fassern etwas besser erhalten waren, so konnte doch auch ganz in der Nähe der Gefäße myxoide Erweichung stattfinden. Diese Erweichung und Cysten-Bildung konnte soweit gehen, dass nur dünne Zellbänder zwischen den Cysten stehen blieben, und dass der Charakter des Tumors dadurch ein schwammartiger wurde. Nun findet man neben dieser myxoiden Degeneration eine andere. Dieser zweite degenerative Vorgang ist in dem ursprünglichem Tumor nicht vorhanden, weil hier das Wachsthum kein schnelles war und weil die Gefäss-Versorgung hier Schritt hielte mit dem Tumor-Wachsthum. Sobald aber ein Stück transplantirt wurde, unterlagen die Zellen gewissen oben beschriebenen Veränderungen. Die Zellen wurden kleiner, die Kerne mehr oder weniger pyknotisch, auch Karyorrhesis war vorhanden. Die Zellgrenzen wurden viel deutlicher, wie bisher, die Zellen nahmen gewöhnlich eine cubische oder polygonale Gestalt an, das Zellprotoplasma färbte sich stärker mit Eosin. Aehnliche Veränderungen fanden an den Endothelien der Gefäße statt. Sie schienen zugleich anzuschwellen. In einem späteren Stadium verschwanden die Kerne. Viele Zellen aber blieben erhalten. Aehnliche Veränderungen der Zellen treten nun vielfach auch in den wachsenden Tumoren ein, und zwar jedes Mal um ein thrombirtes Gefäss. Hier können alle Uebergänge von gut erhaltenen zu absterbenden Zellen gesehen werden. Diese Gefäss-Thrombose war aber ein häufiges Vorkommniss in rasch wachsenden cystischen Tumoren. Ob das nur auf raschem, aber unregelmässigem Gefäss-Wachsthum beruhte, welches keine vollständige Circulation ermöglichte, oder ob bakterielle Einflüsse hier mitspielten, lässt sich nicht sicher entscheiden.

Wir finden diese Thrombose aber auch in kleineren Cysten, deren Grösse längere Zeit constant geblieben waren. Um ein solches thrombotisches

Gefäss finden nun ähnliche Veränderungen statt, wie in den transplantirten Stücken; in beiden Fällen beruhte dies wohl auf mangelnder Blutzufuhr.

Allmählich verschwinden die Zellen und Fasern um ein thrombotisches Gefäss, und so entstehen in der Cyste grosse, mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume, in welche die übrig bleibenden nicht thrombotischen Gefässen hineinragen; diese erhaltenen Gefässen sind von einem Mantel von Tumorzellen umgeben, in welchen häufig Mitosen sichtbar sind. Die Grösse eines solchen Zellmantels, der von einem Gefäss versorgt wird, ist ziemlich constant und beträgt im Durchschnitt $\frac{3}{4}$ mm nach beiden Seiten. Daneben ist gewöhnlich noch myxoide Degeneration vorhanden, kann aber auch öfter fehlen, so dass wir scheinbar einen Tumor von ganz anderem Charakter haben, nehmlich Cysten, in welche Papillen mehr oder weniger weit hineinragen, an Stelle des gewöhnlichen schwammartigen, myxoiden Tumors. Und doch kehrt ein solcher Tumor immer wieder zu seiner ursprünglichen Form zurück, wenn ein Stück transplantirt wird. Im Allgemeinen wurde diese letztbeschriebene Form etwas häufiger während der späteren Transplantationen. Wie es scheint, ist die grössere Häufigkeit der Infection während der späteren Transplantationen die Ursache, dass die letztere Form überwiegt. Die grössere Häufigkeit der Infection wurde aber wohl dadurch verursacht, dass späterhin schon von inficirtem Ausgangsmaterial transplantirt wurde. Die Beziehung der umgebenden Sarcomzellen zu den Gefässen ist wahrscheinlich nur eine nutritive. Es sprechen verschiedene Umstände dagegen, dass die Tumorzellen von den Gefässen selbst abstammen. Vor Allem der Umstand, dass Injection einer einzigen Zelle einen Tumor hervorrufen kann. Diese Zellen bilden neue Sarcomzellen. Ferner sehen wir im Anfang, dass die Sarcomzellen in das Nachbargewebe vordringen und so die fremden Gefässen umgeben, ferner, dass vielfach die Lage-Beziehungen zwischen Gefässen und Zellen ganz unregelmässige sind. Nichtsdestoweniger sehen wir später, sobald der papilläre Bau secundär deutlicher wird, nicht selten die umgebenden Zellen radiär um die Gefässen gestellt, in anderen Fällen umgeben sie dieselben concentrisch. Daraus darf also nicht geschlossen werden, dass die umgebenden Zellen von den Gefässen abstammen.

Nun wurde noch eine weitere Variation in dem Bau des Tumors gefunden. Diese bestand darin, dass grosse Zellhaufen das Aussehen von flachen, endothelialen Zellen verschiedener Grösse, die auf weite Strecken keine Zwischensubstanz zwischen sich erkennen liessen, die an anderen Stellen wieder deutlich in das umgebende faserige Bindegewebe übergingen, annahmen. Diese Zellen sind zum Theil, aber nicht nothwendigerweise, hydropisch. Sie zeigen oft noch Mitosen. Zwei distincte Beispiele dieser Art wurden bei der mikroskopischen Untersuchung gefunden. Uebergänge zu solchen Zellformationen wurden auch in anderen Fällen beobachtet.

In dem einen Fall handelte es sich um einen Tumor, der am 28. März 1900 transplantirt worden war und am 29. Juni 1900, also nach etwas über 3 Monaten, zur Untersuchung und zur weiteren Transplantation ausgeschnitten wurde.

Der Tumor bestand, so weit untersucht, fast ganz aus diesen endothelialartigen Zellen. Uebergänge zu spindeligen Zellen waren darunter, und ebenso wurden Züge von Spindelzellen dazwischen gefunden, aber auch diese waren theilweise ähnlich verändert, indem die Zellen angeschwollen waren. Haufen von ähnlichen, aber kleineren Zellen waren ebenfalls vorhanden, theilweise lag der Kern dieser kleineren Zellen hier exzentrisch, sie färbten sich nicht wie Plasmazellen. Manche Kerne zeigten Karyorhexis. An anderen Stellen war nekrotisches Gewebe vorhanden. Es ist möglich, dass ein Theil der kleinen Zellen eingewanderte Zellen darstellten. Aber es wurde schon oben gesagt, dass nach der Transplantation unter dem Einfluss der veränderten Circulations-Verhältnisse viele Zellen klein wurden, und dass dann ganz ähnliche Kern- und Zellveränderungen auftraten, wie in dem eben beschriebenen Tumor; nur waren hier daneben grosse Haufen grösserer Zellen vorhanden, daneben waren aber Uebergänge zu den kleineren vorhanden. Die Gefässe liessen vielfach Wucherungen des Endothels erkennen, die die Circulation behinderten und so vielleicht die beschriebenen Veränderungen veranlassten. Jedenfalls die Mehrzahl der von diesem Tumor transplantirten Stücke entwickelten neue Tumoren; also müssen die hier beschriebenen Zellen zu den Tumorzellen eine genetische Beziehung gehabt haben. Und die von diesem Tumor weiter transplantirten Stücke zeigen nicht mehr eine endotheliomartige Structur, sondern die eines cystischen oder Spindelzellen-Sarcoms.

In dem zweiten Fall handelte es sich um einen Tumorknoten, der nach Injection von Cysten-Saft in die Bauchhöhle entstanden war. Die anderen, gleichzeitig entstandenen Knoten zeigten, soweit sie mikroskopisch untersucht wurden, einen ganz typischen Bau. In diesen Knoten finden wir keine myxoide Erweichung, aber die oben beschriebene papilläre Structur, veranlasst durch den Einfluss der Gefäss-Thrombosen. Dazwischen finden wir nun grosse, geschwollene Zellen, vielfach mit Mitosen, oft ohne Zwischensubstanz aneinandergelagert, zuweilen fast epithelartige oder endothelialartige Reihen bildend. Es liegt kein Grund vor, diese Zellen als von den peritonealen Endothelien abstammend zu betrachten, da sie direct mit den Bindegewebszellen in Verbindung standen, da ferner an benachbarten Stellen solche Zellhaufen fibrilläre Zwischensubstanz zwischen sich erkennen liessen, und da vor Allem der Charakter dieser Zellen nicht sehr verschieden war, von dem Charakter der Zellen, die in dem vorher beschriebenen subcutanen Tumor gefunden wurden. Also durch Bindegewebszellen können solche Formationen gebildet werden.

In den Fällen, in denen ein Tumor, ohne zu eitern oder putrid zu sein, zu wachsen aufhörte, insbesondere auch in den zwei Fällen, wo nach Transplantation eines solchen Stückes der Tumor wieder zu wachsen begann, ergab die mikroskopische Untersuchung eine merkbare Abnahme der Grösse der Zellen. Hingegen war die Zahl der Mitosen nicht merklich verringert. Vielleicht ist diese Grössenabnahme der Zellen auf den Druck des umgebenden Gewebes zurückzuführen. Wenn nun der Tumor trotz zahl-

reicher Mitosen nicht wuchs oder sogar kleiner wurde, so mussten unter diesen Umständen mehr Zellen, wie gewöhnlich, zu Grunde gehen. Hingegen waren in dem früher erwähnten Tumor, welcher fast ganz schwand, und welcher auch nach Herausschneiden eines Stückes nicht mehr zu wachsen begann, zuletzt keine Mitosen mehr in den ganz kleinen Zellen vorhanden; wohl aber war noch die typische Anordnung der Zellen um die Cysten erhalten.

In den Fällen, in welchen das Sarcom Fremdkörper umgab, finden sich um die Fremdkörper, z. B. um Fäden, Riesenzellen. Vielfach waren diese Riesenzellen von einem Gewebe umgeben, das sich von dem Tumorgewebe nicht scharf abgrenzen liess, wohl aber etwas mehr fibrilläre Zwischensubstanz enthielt. Doch lagen zuweilen die Tumorzellen direct den Riesenzellen an. In mehreren Versuchen wurde Agar in die Wunde gelegt. Nach 1 Tage schienen hauptsächlich Leukocyten in den Agar eingedrungen zu sein. Nach 8 Tagen waren Zellmassen in den Agar eingedrungen, die dem peripheren Theil des Tumors angehörten. Es muss hierbei hervorgehoben werden, dass sich meist eine scharfe Grenze zwischen dem Tumorgewebe und dem peripherischen Bindegewebe nicht feststellen liess. Von diesem peripherischen Gewebe drang nun das Bindegewebe in den Agar und bildete wieder zellreiches Bindegewebe. Das central gelegene Sarcomgewebe drang nicht so deutlich in den Agar, insbesondere nicht die Theile, in denen die Cysten gebildet waren. Aehnlich drangen die peripherischen Theile in einem Versuch nach 11 Tagen in den Agar und bildeten dort Riesenzellen. Immerhin standen diese eindringenden Zellen mit Tumorzellen in direkter Verbindung. In dem die Tumoren umgebenden Gewebe war gewöhnlich Rundzellen-Infiltration vorhanden, zuweilen mehr, zuweilen weniger. Wo der Tumor sich dem Haut-Epithel näherte, waren Rundzellen zwischen den Haut-Epithelzellen zu sehen. Wo der Tumor in quergestreifte Musculatur vordrang, ging diese meist einfach zu Grunde. Doch fand zuweilen auch starke Kernwucherung in derselben statt. Wo der Tumor mit dem Darm oder Magen verwachsen war, war Hyperthrophie der Musculatur des Darmes oder des Magens vorhanden. Wenn die Tumorzellen zwischen die Muskelzellen vordrangen, konnten keine progressiven Veränderungen sicher festgestellt werden, eben so wenig konnten solche an den dazwischen liegenden Ganglienzenlen gesehen werden.

Genauere Mittheilungen über fortgesetzte Uebertragungen eines Carcinomes mit Angabe von mikroskopischen Befunden scheinen nur von Moreau¹⁾ vorzuliegen. Auch in diesen Versuchen blieb der Charakter des ursprünglichen Tumors im Ganzen erhalten.

Wenn es auch nicht ganz sicher ist, so ist es doch zum Mindesten

¹⁾ H. Moreau, Sur la transmissibilité de certains Neoplasmes. Arch. de Médecine. Exp. 1894. Nähtere Angaben über die von Juergens ausgeführten Transplantationen (Verhandlungen der deutschen patholog. Gesellschaft 1899) konnte ich nicht finden.

sehr wahrscheinlich, dass in all diesen Fällen, auch bei Injection von Cysten-Flüssigkeit, eine Uebertragung von Tumorzellen stattgefunden hat, und dass diese Uebertragung von Zellen Tumor-Entwicklung veranlasste. Mit dieser Einschränkung nun können zwei Folgerungen aus diesen Versuchen gezogen werden. 1. Zellen, welche in einem Tumor unter gewöhnlichen Umständen zu Grunde gegangen wären (myxoide oder hydropische Degeneration, Pyknose), können, wenn sie durch Transplantation in andere Umgebungsverhältnisse gebracht werden, nicht nur am Leben erhalten werden, sondern können sogar viele neuen Generationen von Zellen erzeugen. 2. Wir müssen mit der Möglichkeit rechnen, dass in dem Sinne, wie die Keimzellen Unsterblichkeit besitzen, indem sie nehmlich unter gewissen günstigen Umständen immer neue Generationen von Zellen und immer neue Keimzellen erzeugen, auch somatische Zellen, wie Bindegewebzellen, unter gewissen Umständen ein das Leben des Thieres, von dem sie einen Theil bildeten, lange überdauerndes Dasein haben können.

Einige Ergebnisse dieser Versuche mögen zum Schlusse zusammengestellt werden.

1. Bei den Transplantationen der Sarcome wurde zum Mindesten ein grosser Theil eines jeden transplantirten Stückes nekrotisch.

2. Tumoren können auch durch Injection von Saft der aus den Tumoren sich bildenden Cysten hervorgerufen werden.

3. Im Laufe der Transplantationen bleibt im Ganzen der morphologische und physiologische Charakter der Tumoren gewahrt.

4. Doch kommen gewisse Modificationen der Formen unter gewissen Bedingungen vor, und es ist möglich, einige Ursachen morphologischer Variationen zu erkennen.

5. Nicht nur kommen Variationen im Aufbau des ganzen Tumors vor, sondern auch Variationen im Charakter der Zellen. Insbesondere sei hervorgehoben, dass dieser Tumor, der zuweilen als einfaches Spindelzellen-Sarcom erschien, den Charakter eines Tumors annehmen konnte, der aus Endothelzellen aufgebaut zu sein schien, um bei weiterer Transplantation zu seiner ursprünglichen Form zurückzukehren.

6. Tumoren, die zu wachsen aufhörten, können sehr bald nach Herausschneiden eines Stückes wieder zu wachsen anfangen; insbesondere kann auch der Rest des vorher nicht wachsenden Stückes stark wachsen. Es sind also locale Ursachen, vielleicht der Druck der Bindegewebekapsel, welche in solchen Fällen das weitere Wachsthum verhindern, nicht aber constitutionelle Ursachen (Prädisposition).

7. Bildung secundärer Knötchen findet besonders nahe einer ulcerirenden Stelle statt.

8. Contact-Metastasen sind sehr häufig bei diesem Tumor, insbesondere nach einem operativen Eingriff. Trotzdem finden Lymphdrüsen-Metastasen oder solche auf dem Blutwege nie statt. Wenn also hier keine allgemeinen Metastasen eintreten, so beruht das nicht auf Mangel an Virulenz der einzelnen Zellen.

9. Zellen, die mit den peripherischen Tumorzellen direct in Verbindung stehen, können in Agar eindringen und hier Riesenzellen bilden.

10. Tumorstücke, die zur Zeit der Transplantation schon mit Bakterien, die Fäulniss verursachen, inficirt waren, können Tumorbildung veranlassen.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel V.

Fig. 1. Schnitt durch das ursprüngliche Sarcom. a) Kleine Cyste, durch Erweichung entstanden. b) Die Randzellen zeigen tiefere Färbung und regelmässige Anordnung. c) Hydropische Tumorzellen, öfters in Mitose begriffen. d) Beginnende Erweichung in dem Gewebe.

Fig. 2. Schnitt durch einen Tumor, welcher durch Transplantation gewonnen war, mehr als ein Jahr nach dem Tode der ursprünglich Tumor-tragenden Ratte. Der Charakter des Tumors ist derselbe.

Fig. 3. Schnitt durch ein kleines Tumorstück, das vor 68 Tagen, am 22. November 1900, transplantirt war. Später wurden aus dem wachsenden Tumor Theile excidirt, und Kugeln, die nicht zu wachsen schienen, bildeten sich aus dem zurückgelassenen Stück. Durch Pyknose der Kerne und folgende Auflösung der Zellen, wahrscheinlich auch in diesem Falle auf Thrombose in Gefässen beruhend, wird eine papilläre Cyste gebildet, indem die dazwischen um unveränderte Gefässer liegenden Zellen erhalten bleiben. a) Centrales Blutgefäß. b) Papille, aus Sarcomzellen und Gefäß bestehend. c) Degenerirtes Gewebe (diese Degeneration wurde nicht durch gelatinöse Erweichung, sondern durch die als Pyknose beginnende Degeneration bewirkt). d) Bindegewebeskapsel.

Fig. 4. Stück eines Tumors, welcher am 28. März 1900 unter die Rückenhaut transplantirt war und am 29. Juni 1900 excidirt wurde. a) Blutgefäß mit Endothel-artigen Zellen im Lumen. b) Tumorzellen, vielfach ohne Zwischensubstanz. c) Fibrilläres Bindegewebe mit grossen Zellen, d), die theilweise ähnlich den Zellen anschwellen. e) Kleine Zellen von verschiedener Grösse, mit tiefgefärbtem Kern. Stücke, von diesem Tumor transplantirt, bildeten Spindelzellen-Sarcome mit cystischer Erweichung.

Fig. 5. Stück eines der Knötchen, welche nach Injection von Tumorsaft in die Peritonealhöhle erschienen. Die Injection fand am 16., 26., 28. September 1900 statt. Die Stücke zur mikroskopischen Untersuchung wurden am 24. November entnommen. Die Knoten zeigen mit einer Ausnahme das typische Tumorgewebe. In einem der Knötchen fanden wir die aus dem Bindegewebe herauswachsenden Zellen a) zu grossen Zellen, b) ähnlich den Zellen c) in Figur 4 verändert. An anderen Stellen zeigten diese Zellen Uebergänge zu den einfachen Sarcomzellen. c) Wahrscheinlich eine Mitose.

XII.

Ueber Knochenbildung in der Arterienwand.

(Aus dem Pathologischen Institut des allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf. Prosector: Dr. E. Fraenkel.)

Von

Dr. J. G. Mönckeberg.

(Hierzu Taf. VI.)

Am Schlusse der in diesem Archiv (Bd. 166 Heft 1) erschienenen Arbeit von Rohmer „über Knochenbildung in endocarditischen und endarteritischen Heerden“ spricht der Verfasser auf Grund der drei mitgetheilten Fälle die Ansicht aus, dass die Ossification kaum so selten sein könne, als man bisher angenommen habe, und dass sie ein neues Stadium in der Entwicklung des arteriosklerotischen Processes darstelle. Diese Vermuthung scheint auf den ersten Blick nicht sehr einleuchtend, da sich in der ganzen Literatur einschliesslich der Rohmer'schen Publication nur elf Fälle wahrer Knochenbildung im Gefässystem auffinden lassen. Und von diesen elf entfallen auf die Herzklappen fünf Fälle (Cohn², Rosenstein³, Rohmer), auf die verkalkte Media mittlerer Gefässse vier Fälle (Marchand⁴, Cohn, Howse⁵) und nur zweimal findet sich Knochen in der arteriosklerotischen Intima (Paul⁶, Rohmer).

Trotzdem möchte ich mich der Ansicht Rohmer's anschliessen. Ich habe bei der Zusammenstellung des Materials

