

## XIX.

# Über die Genese des metastatischen Karzinoms des Peritonäums.

(Aus dem pathologischen Institut zu Bonn.)

Von

D r. J. M i s u m i

Kumamots, Japan.

(Hierzu 3 Textfiguren.)

Die Art und Weise, wie die Metastasen bei der Karzinose des Peritonäums zustande kommen, ist noch nicht ausreichend untersucht. Gelangen die Zellen auf dem Lymphwege dorthin, wo sie später durch ihre Wucherung die Knötchen bilden oder setzen sie sich primär auf der freien Fläche der Serosa fest, nachdem sie zunächst frei in die Bauchhöhle gelangten? Die Wahrscheinlichkeit und die bisherigen Erfahrungen sprechen für den zweiten Weg. Man nimmt ja auch meist an, daß die häufigen Metastasierungen in den Douglas und auf die Ovarien nur so entstehen. Aber eine sorgfältige Untersuchung der ersten Zellansiedelungen schien mir doch geboten.

Ich habe mich eingehend mit einem Fall beschäftigt, in dem das Peritonäum nach einem Magenkarzinom mit zahllosen, zum Teil äußerst kleinen mit bloßem Auge kaum oder nicht sichtbaren Knötchen übersät war und in dem man daher hoffen konnte, die ersten Anfänge der Metastasenbildung auffinden zu können.

Freilich könnte man nun einwenden, daß wenn in einem Falle von miliarer Karzinose, in dem bereits ältere und jüngere Knötchen nebeneinander bestehen, Zellansiedelungen auf der freien Serosafläche stattfinden, daß dann die sich festsetzenden Zellen nicht direkt von dem Magenkrebs abstammen brauchten, sondern von den bereits vorher gebildeten älteren Knötchen geliefert sein könnten. Aber demgegenüber läßt sich doch geltend machen, daß wenn wirklich die jüngsten Knötchen zwar von Zellen erzeugt würden, die aus den älteren Knötchen herrührten, aber doch nicht auf dem Lymphwege dorthin gelangten, sondern auf der Serosa sich ansiedelten, dann doch kein Bedenken mehr besteht, auch etwa direkt von Magenkarzinom gelieferte Zellen sich auf dem Peritonäum festsetzen zu lassen. Die prinzipielle Frage also, ob Krebszellen

überhaupt auf der Serosa festen Fuß fassen und dann durch ihre Wucherung Knoten bilden, läßt sich durch genaue histologische Untersuchungen entscheiden.

Da es mir darauf ankam, die allerersten Anfänge der Metastasenbildung festzustellen, so verwertete ich nur die Abschnitte, in denen man makroskopisch kaum die feinsten Knötchen erkennen konnte, in der durch die Untersuchung bestätigten Hoffnung, daß sich daneben auch noch die frühesten, mit bloßem Auge nicht wahrnehmbaren Zellansiedelungen finden würden. Selbstverständlich mußten ausschließlich Serienschnitte benutzt werden, um sicher festzustellen, daß kleine Gruppen von Krebszellen wirklich selbständige Ansiedelungen und nicht etwa nur Randteile bereits größerer Knötchen darstellten.

Die Präparate ließen nun alle gewünschten Entwicklungsstadien mit aller Deutlichkeit erkennen.

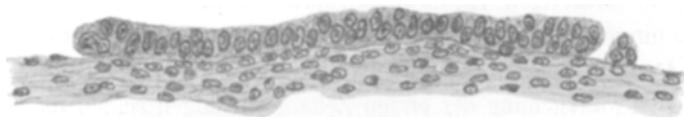


Fig. 1.

In den jüngsten Stadien finden sich Krebszellen nur auf der freien Fläche der Serosa als ein mehr oder weniger regelmäßiger oder auch  $1\frac{1}{2}$ —2 schichtiger Belag von leicht zylindrischen Zellen mit dunklem Kern. So sah ich einmal (Textfig. 1) eine etwa 60 Zellen im Schnitt umfassende Zellreihe in scharfer Begrenzung auf dem Bindegewebe. Das normale Epithel der Serosa fehlte hier und war auch in der Umgebung nur schlecht erhalten, nur hier und da war es in einzelnen kubischen oder flacheren durch ihre helle Beschaffenheit deutlich von den Krebszellen verschiedenen Elementen sichtbar. So setzte sich jene Zellreihe beiderseits scharf, als eine prominente Zellplatte gegen die Umgebung ab.

In der Nähe fanden sich noch kleinere Zellbeläge, zum Teil nur etwa 10—20 Zellen umfassend und deshalb nur durch wenige Schnitte zu verfolgen. In diesen kleinen Gruppen hatten die Zellen noch nicht eine so regelmäßige Platte gebildet, wie dort. Sie hatten noch nicht die regelmäßige zylindrische Gestalt und die parallele Anordnung, sondern waren mehr kubisch und weniger regelmäßig nebeneinander gestellt. Aber sie traten durch ihre dunklere Färbung und ihre Größe deutlich aus der Umgebung, in der das Peritonälepithel fehlte oder nur in Form platter Zellen sichtbar war, hervor und gaben sich dadurch ohne weiteres als fremde nicht hierhergehörende Elemente zu erkennen.

Etwas ältere Entwicklungsstadien zeigen eine weitere Ausdehnung der Zellbeläge. So findet man gelegentlich in spaltförmigen Einsenkungen zwischen Falten des Mesenteriums eine mehr oder weniger weitgehende manchmal kon-

tinuierliche Auskleidung mit einem einschichtigen Zellbelag von Krebszellen. Es kann der Eindruck entstehen, als handele es sich um eine Art Drüsusbildung in das Mesenterium hinein, wobei dann der durch die Faltung entstehende Spaltenraum das Lumen der Drüse repräsentieren würde. Aber die Anordnung des mesenterialen Binde- und Fettgewebes zeigt die Faltenbildung aufs deutlichste. Offenbar ist gerade in der Tiefe der Falten die Entwicklung des Epithels begünstigt worden. Die Zellen liegen hier relativ geschützt und werden durch die Reibung der Serosaflächen nicht gestört. Auch hier stehen die Krebszellen als zylindrische Gebilde regelmäßig nebeneinander, aber hier und da unvollkommen zweischichtig.

Diese Bilder von Oberflächenansiedelung der Zellen sind strenge genommen schon ausreichend um die ersten Anfänge der Metastasenbildung klarzulegen. Sie werden aber wesentlich ergänzt und gesichert durch die weiteren Entwicklungsstadien, die nun nach zwei Richtungen auseinandergehen. Einerseits nämlich entstehen die Knötchen durch eine Wucherung der Krebszellen auf der Oberfläche des Mesenteriums unter Teilnahme von Bindegewebe, andererseits dadurch, daß die Epithelien in das Mesenterium eindringen und in ihm sich weiter vermehren. Diese beiden Wachstumsarten können sich aber auch miteinander kombinieren.

Überall aber geht die Verbreitung des Epithels in Drüsenvorm vor sich. Immer wieder sieht man („malignes Adenom“) schlauchförmige Bildungen, die mit einem einschichtigen oder unvollkommen zweischichtigen Epithel auskleidet sind, ein wenig dilatiertes Lumen besitzen und in ihm ein schleimiges Sekret aufweisen. Die Knötchenbildung der Oberflächen vollzieht sich in der Weise, daß sich an die primäre Epithelansiedelung eine bindegewebige Wucherung in folgender Weise anschließt. Die oberste, gleich unterhalb des Peritonälepitheles gelegene Schicht des Mesenteriums besteht aus einer horizontal gelagerten dichten und dickfaserigen Bindegewebsschicht, die in ziemlich gleichmäßiger Breite dahinzieht und an die sich unten das Fettgewebe des Mesenteriums in scharfer Grenze anschließt.

Die durch das Krebsepithel angeregte Wucherung erfolgt nun oberhalb dieser Schicht. Es bildet sich zwischen Peritonälepithele und ihr und aus ihr herauswachsend eine neue Granulationsschicht, die zunächst wenig Zwischensubstanz enthält. In ihr wuchert das Epithel, während sie gleichzeitig immer mehr an Masse zunimmt. Sie setzt sich deutlich gegen jene dichte und mit Fuchsin sich intensiv rot färbende Schicht ab. Dadurch kann man ohne weiteres erkennen, daß diese Knötchen auf der Fläche des Mesenteriums entstanden sind. Später färbt sich auch das neue Bindegewebe wenigstens teilweise mit Fuchsin wie das normale tiefrot. In diesem sich vermehrenden Bindegewebe und gleichzeitig mit ihm wuchern nun die drüsigen Gebilde des Krebses so, daß später im Schnitt etwa gleich viel Bindegewebe und gleich viel Krebsalveolen vorhanden sind. Der ganze Bezirk hat meist eine ungefähr ovale, in der Längsrichtung

mit der Oberfläche des Mesenteriums parallele Anordnung oder er ist rundlich. Einzelne dieser Krebsknötchen springen in ihrem ganzen Umfange über das Mesenterium vor, manchmal sind sie gestielt. In anderen Fällen liegen sie zur Hälfte unter dem Niveau der Serosa, zur Hälfte ragen sie heraus, in vielen anderen sind sie größtenteils in das Mesenterium eingesenkt, aber immer so, daß ihr unterer Rand durch jene rote Schicht scharf gegen das Gewebe des Mesenteriums abgesetzt ist. Es macht in diesem Falle den Eindruck, als sei das Knötchen durch einen von oben wirkenden Druck in das Mesenterium hinein-gepreßt worden.

Einmal sah ich ein Knötchen, in dem zentral nur eine einzige hohle Krebsalveole sichtbar war, das im übrigen vorwiegend aus Bindegewebe bestand. Dieses hatte also die Oberhand behalten. Das Epithel war nur wenig gewuchert. Textfig. 2 gibt eine Stelle wieder, in der in dem neuen Bindegewebe 2 Krebsalveolen sichtbar sind.

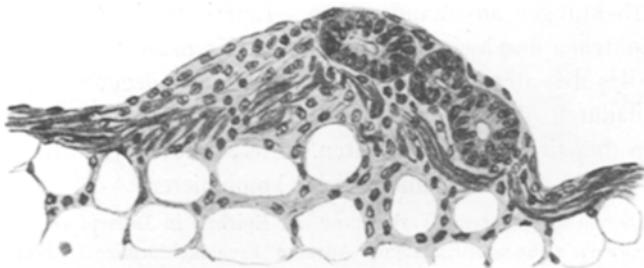


Fig. 2.

Die Genese dieser Oberflächenknötchen ist also so aufzufassen: Die auf der freien Fläche angesiedelten Krebszellen wirken als Fremdkörper und wohl auch durch ihre chemischen Eigenschaften, ihre Stoffwechselprodukte entzündungserregend und veranlassen die Bindegewebswucherung, die nun der Epithelwucherung weiterhin dauernd parallel geht.

Die Knötchenbildung erfolgt aber nicht nur an der Oberfläche. Die Epithelschlüche dringen an anderer Stelle (Textfig. 3) in das unter ihnen liegende Fettgewebe vor. Und zwar in einem Teile der Fälle so, daß zunächst das eben geschilderte Oberflächenwachstum erfolgt und dann erst einzelne Schlüche nach unten wuchern. Dann entsteht also zunächst ein an der Oberfläche gelegenes Knötchen, das je nachdem noch sehr klein ist, wenn das Tiefenwachstum einsetzt, oder auch schon relativ großen Umfang erreicht haben kann. Die in die Tiefe wachsenden Zellen durch-

brechen dann jene rote trennende Bindegewebsschicht und wuchern in das Fettgewebe hinein.

In anderen Fällen beschränkt sich die zunächst einsetzende Oberflächenwucherung auf die in Textfig. 1 wiedergegebene einschichtige Ausbreitung der Zellen und an sie schließt sich dann ohne weiteres die Durchbrechung jener roten Schicht und das Eindringen in das Fettgewebe an.

Das Wachstum im Fettgewebe verläuft wieder in verschiedener Weise.

Manchmal sieht man zwischen entsprechend auseinander gedrängten Fettzellen einzelne oder viele schmalere oder breitere oder dilatierte Schläuche ohne nennenswerte Reaktion von seiten des Gewebes. Dann ist der Komplex der Drüsenschläuche gegen

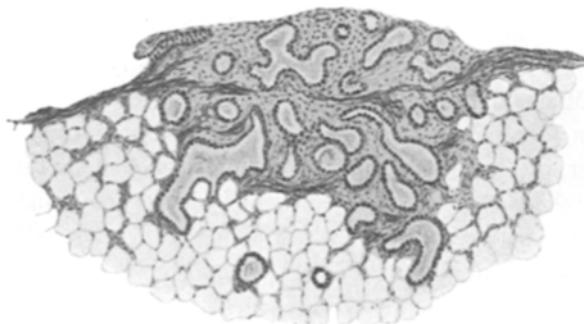


Fig. 3.

die Umgebung nicht gut begrenzt, man hat den Eindruck, daß die Krebsalveolen im Begriff sind, immer weiter zwischen die Fettzellen einzudringen. Die Wucherungen können dann mehr nahe der freien Fläche ablaufen, dicht unter der Bindegewebsschicht der Serosa oder einzelne Kanäle dringen weit in die Tiefe bis zur Mitte des Mesenteriums oder tiefer vor.

In den meisten anderen Fällen reagiert das Fettgewebe durch Zunahme der fibrillären Substanz, während die Fettzellen selbst abnehmen oder verschwinden. Dann entstehen im Mesenterium Bezirke verschiedener Größe, die ähnlich gebaut sind, wie die an der Oberfläche gelegenen prominierenden Knötchen, also aus einem rot gefärbten breiten Bindegewebsgerüst mit eingelagerten Krebsalveolen bestehen. Diese Komplexe sind schärfer gegen die Um-

gebung begrenzt, man hat mehr den Eindruck umschriebener Knötchen. Doch ist diese Begrenzung meist keine völlig scharfe. Sehr gern dringen einzelne oder auch mehrere und viele Krebs-schläuche über den Bezirk der Bindegewebswucherung in die Um-gebung vor. Die Neubildung der Bindesubstanz würde dann später nachfolgen.

In allen Fällen aber läßt sich leicht nachweisen, daß die im Fettgewebe befindlichen Krebsgebilde von der Oberfläche aus hineingelangt sind. Sie stehen mit ihr stets so in Verbindung, daß das Hineinwuchern ohne weiteres erkannt werden kann. Es besteht niemals eine Ver-anlassung daran zu denken, daß etwa die Krebszellen auf Lymph-bahnen primär in das Fettgewebe gelangt und sekundär mit der Oberfläche in Zusammenhang getreten seien.

Zwei Punkte sollen noch besonders herausgehoben werden. Die Zellen der Krebsstränge sind im allgemeinen typische Zylinder-zellen. Manchmal aber schieben sich ungewöhnlich große Zellen mit einem oder mehreren Kernen zwischen die übrigen ein. Manchmal findet man auch diese riesenzellenähnlichen Gebilde für sich im Bindegewebe liegen. Es sind jedenfalls isoliert vorgedrungene Ele-mente, die nicht zu weiterer Entwicklung gelangten. Wie denn ja die Riesenzellenbildung im allgemeinen als ein regressiver Prozeß anzusehen ist. Zweitens geht das Wachstum zuweilen in Verbindung mit der im Inneren der Krebsschläuche erfolgenden Schleimbildung vor sich und zwar in der Weise, wie es R i b b e r <sup>1)</sup> für den Gallert-krebs beschrieben hat. Es wird nämlich zunächst Schleim in die Spalten des Bindegewebes vorgeschoben und quillt hier auf. Dann folgt das Epithel nach, indem es an der Grenze von Bindegewebe und Schleim entlang wächst.

Im übrigen sind besondere histologische Eigentümlichkeiten nicht hervorzuheben.

Zusammenfassend können wir also an der Hand unseres Falles sagen, daß die metastatischen Krebsknöten des Peritonäums durch Ansiedelung von ver-schleppten Krebszellen auf der Serosa ent-stehen. Die Epithelien breiten sich hier zunächst flächenhaft aus und führen dann zur Bildung entweder an der Oberfläche oder

<sup>1)</sup> Beiträge zur Entstehung der Geschwülste, Heft 2.

in der Tiefe des Mesenteriums gelegener Knötchen. Im erstenen Falle veranlassen sie eine bindegewebige Wucherung, die aus dem Mesenterium heraus sich entwickelt und in der die Krebszellen, in unserem Falle in Form von Drüsenschläuchen, wuchern. Im zweitenen Falle dringen sie mit nachfolgender Bindegewebswucherung in das Fettgewebe vor und so entstehen auch hier unter Verdrängung der Fettzellen Krebsknoten.

Diese Genese der peritonäalen Metastasen erklärt auf die einfachste Weise alle anatomischen Befunde. Die Annahme einer Verschleppung auf dem Lymphgefäßwege ist völlig überflüssig, ganz abgesehen davon, daß es durchaus unverständlich wäre, wie denn die Krebszellen vom Magen aus durch das Lymphgefäßsystem sich gleichmäßig auf dem gesamten Peritonäum sollten ausbreiten können. Wir haben denn auch nichts gesehen, was im Sinne dieser Ausbreitung gedeutet werden müßte.

---

## XX.

### Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur Pathogenese der Syringomyelie und der Syringobulbie.

(Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Upsala.)

Von

Prof. Karl Petrén,  
Upsala.

In einer früheren Arbeit in diesem Archiv (Über das gleichzeitige Vorkommen von Akromegalie und Syringomyelie, Bd. 190, S. 1) habe ich einen Fall gleichzeitigen Vorkommens von Akromegalie und Syringomyelie mitgeteilt und dabei auch eine genaue anatomische Beschreibung der Veränderungen im Rückenmark gegeben. Auf die Frage nach der Pathogenese dieser Rückenmarksveränderungen bin ich in dieser Abhandlung, welche hauptsächlich verschiedenen Fragen betreffs der Akromegalie gewidmet war, nicht eingegangen, will mich aber jetzt dieser Frage zuwenden.

Während meiner Beschäftigung mit diesen Untersuchungen habe ich Gelegenheit erhalten, noch einen anderen, sehr chronischen Fall von Syringomyelie (zusammen mit Syringobulbie) in pathologisch-anatomischer Hinsicht zu studieren. Klinisch habe