

Versuchen z. B. auch Suprarenin schon kurz vor der Stase unwirksam gefunden haben, das Mittel, das gerade nach den Autoren, die jenes Überdauern der Reizbarkeit der Endorgane zur Erklärung ihrer Beobachtungen hypothetisch heranziehen, an den Endorganen angreift.

Auf diese und andere Fragen, ferner auf die Anwendung des gefundenen auf die verwandten Gebiete der Thrombose, Hämorrhagie und Entzündung gedenken wir später zurückzukommen.

II.

Über den vollwertigen Organbau eines Talgdrüsenadenoms und eines Analdrüsenkarzinoms beim Hund.

Von

Dr. Alfred Jaeger, Tierarzt, Frankfurt a. M.

Das organoide Entwicklungsprinzip der Tumorengnese, wie es von Eugen Albrecht begründet worden war, hat seither in der Geschwulstforschung auffallend wenig Beachtung gefunden. Man akzeptierte wohl ein gesetzmäßiges Zusammenwirken der an dem Geschwulstaufbau beteiligten Zellarten mit dem Ausgang in eine Gewebsstruktur, die eine Anlehnung an das Gefüge des Ausgangsorgans aufwies, aber man ging nicht dazu über, diese Erkenntnis allgemein für die Klärung des Tumorenproblems, für die Tumorenforschung nutzbar zu machen. Offenbar schienen die organartigen Beziehungen der Blastome nicht so wesentlich, als daß man glaubte sie als Ausgangspunkte einer Theorie in Anspruch nehmen zu müssen, die sie an die Seite der Organogenese stellte, über deren normalen Ablauf man nicht einmal imstande war sich eine Vorstellung zu machen.

Grade in diesem letzteren Moment liegen wohl die Ursachen, die die organoide Auffassung der Tumoren so wenig an Boden haben gewinnen lassen. Jedenfalls wird uns aber der mangelnde Einblick in das physiologische Entwicklungsgeschehen nicht auf die Dauer jene Deutung der Blastome vorenthalten können, wenn ihre

Erscheinungsformen sich uns schließlich in einer Entwicklung bieten, deren Ausdruck, abgesehen eben von der abnormen Wucherung, sich formativ wie funktionell in nichts unterscheidet von jenem scharf charakterisierten Gestaltungsprozeß, wie er dem ontogenetischen Werdegang der Organe eigen ist. In diesem Sinne bin ich in der Lage, über ein Talgdrüsenadenom und ein Analdrüsenkarzinom beim Hund berichten zu können.

I. In dem ersteren Falle handelt es sich um einen 8jährigen, auffallend dicht wollhaarigen Schäferhund, an dessen rechten Regio iliaca der Besitzer vor $1\frac{1}{2}$ Jahren in der Haut das Auftreten eines kleinen Knötchens beobachtet hatte. Dasselbe war ziemlich rasch, nunmehr bis zum Umfang eines großen Apfels gewachsen, wobei in der direkten Nachbarschaft noch zwei andere, etwa hühnereigroße Knoten entstanden waren. Die Tumoren waren völlig isoliert voneinander, wenn sie auch in der Tiefe aus einem gemeinsamen Feld hervorgingen. Sie wurzelten hier in der Unterhaut, mit der man sie frei auf dem darunterliegenden M. abdominalis transversus verschieben konnte. Von dieser Basis aus, die an Ausdehnung nur $\frac{1}{3}$ des Umkreises der Geschwülste besaß, wölbten sie sich knollenförmig weit über die intakte Umgebung.

Die Epidermis der Tumoren, die derbe Konsistenz zeigten, war mäßig gespannt, nirgends ulzeriert. Sie war frei von Deckhaaren, trug aber eine Menge wolliger Lanugohärchen. Ihre Oberfläche wies in dichter Lagerung kleine Höcker, kleine Vertiefungen auf, die durch eine spärliche, talgartige Masse in ihrem Niveau ziemlich ausgeglichen wurden. Ihre Schnittfläche bot ein derbes Bindegewebe, in das in engem Gefüge abgerundete, längliche, größere und kleinere Parenchyminseln eingelassen waren, in die von ihrer Peripherie aus wieder schmale, fibröse Gewebszüge eintraten. Dieses Bild war einheitlich durch die Tumoren verbreitet. Erweichungsstellen machten sich nirgends bemerkbar. Nach der Tiefe, nach der muskulösen Unterlage zu fand eine scharfe Abgrenzung durch eine schmale Schicht lockeren Bindegewebes statt.

Das mikroskopische Bild ist charakterisiert durch das machtvolle Auftreten dicht gefügter Talgdrüsenkomplexe. Durch mehr oder weniger breite Bindegewebsstränge getrennt, sieht man allenthalben in sich abgeschlossene Drüsenhaufen, die bei geeigneter Schnittfläche in ihren zentralen Partien radiär nach einem Mittelpunkt zustrebende Ausführungsgänge erkennen lassen, während ihre äußere Verbreitung sich mehr und mehr strahlenförmig auflockert in grade, sich wiederholt teilende Epithelbalken, die an ihrem distalen Ende knospenartig aufgequollene Zellballen führen. Wie in der Reihe der Schnitte zu verfolgen, münden die Ausführungskanäle mit ihrer zunehmenden Vereinigung schließlich in jene oben erwähnten kleinen Buchten an der Oberfläche des Tumors, wobei sie sich in Rosettenform um einen Drüsengang erster Ordnung gruppieren. Der Querdurchmesser solcher scharf abgegrenzter Parenchymverbände beträgt bis $1\frac{1}{2}$ cm, ihre Längenverbreitung, d. h. von der Oberfläche der Geschwulst aus in die Tiefe gemessen, bis 4 cm. Konstruieren wir uns aus diesem Bilde die Tumoren, so erkennen wir, daß ihre Masse sich aus azinösen Drüsenkon-

voluten aufbaut, die durch ihre intensive Wucherung die kuglige Hervorwölbung des Tumors bedingen, wobei sie trotz ihrer Tiefenausdehnung den Konnex mit der Oberfläche beibehielten. Sämtliche Drüsenazini, also auch die in der Tiefe, haben wohlentwickelte Ausführungsgänge, ein Moment, auf das ich besonders hinweisen möchte.

Ein bindegewebiges Gerüst, das in seiner Anpassung an die Konturen der Drüsenkörper eine gewisse Eigenart aufwies, wie wir es bei Adenomen höher differenzierter Drüsen zu finden gewohnt sind, macht sich nicht bemerkbar: Es ist ein formloses, mäßig gefäßreiches Bindegewebe, in das die Parenchymläppchen eingelagert sind. Lediglich die Verbreitung der letzteren bedingt die Architektur des Gewebes.

Die Parenchymelemente führen in den Hauptausführungsgängen, die meistens zarte Haarschäfte enthalten, den Charakter des Epithels der äußeren Haarwurzelscheiden. Es sind mehrere Zellagen, die das verhältnismäßig breite Lumen flankieren. Die äußere Schicht zeigt zylinderförmige Zellen, denen sich nach innen solche von kugliger Gestalt anschließen, in dem typischen Bild, wie es den Epidermiszellen eigen ist, nur daß die rifförmigen Interzellularbrücken ermangeln. Stellenweise zeigen die inneren, dem Drüsengang angrenzenden Elemente eine lamellöse Verhornung. Sehr bald verschwinden im Verlauf der Epithelzüge die zylindrischen Randzellen, die Zellen runden sich mehr ab und bilden mit scharfem Grenzkontur lange grade Balken, die ein gleichmäßig kalibriertes Lumen in sich schließen. Eine Membrana propria als Basis für die Epithelien fehlt; wo eine solche sich zu zeigen scheint, sind es die äußersten Epithelien, die sich mit zunehmender Zellvermehrung abflachen und so die Epithelstränge hülsenförmig umgeben. Die Zellen sind von gleichartiger Beschaffenheit: ihr Protoplasma ist gleichmäßig dicht gefügt, nicht besonders voluminös, der Kern erscheint kurzoval, chromatinarm mit einem großen Nukleolus.

An diesen Epithelgängen bilden sich dann allenthalben Knospen, indem an einer Stelle die Zellen sich anhäufen und in die Nachbarschaft vordringen. Hierbei erfahren einheitlich die zentralen Elemente am Grunde der Ausbuchtung eine beträchtliche Anschwellung: ihr Protoplasma hellt sich auf, läßt Vakuolen erkennen und unterliegt schließlich unter Kernchromatolyse jener typisch fettigen Entartung, wie sie die Talgdrüsenbiologie charakterisiert. Von hier aus schreitet dieser degenerative Prozeß nach oben fort. Während nun die äußersten Zellen immer weiter balkenförmig in bestimmter Richtung wuchern, unterliegen die Epithelprossen mit dem Untergang ihrer zentralen Zellen wieder einer Verjüngung, wodurch sich der spätere Ausführungsgang anlegt. Auf diese Weise bilden sich schlauchförmige Kanäle mit birnförmig verdickten Enden, die nun ihrerseits wieder die gleichen Entwicklungsvorgänge eingehen und so ein sich mehr und mehr verzweigendes azinöses Gangsystem entstehen lassen.

Ein ganz wesentliches Moment bedeutet in der Durchführung dieses Architekturgefüges noch jener Umstand, daß die Aussprossung der Zellknospen aus den Epithelgängen streng gesetzmäßig unter einem Winkel von ungefähr 30°

gegen die Achse ihrer Ausgangslinie nach der Tiefe zu erfolgt. Dieser Werdegang ist ein ganz auffälliger. Nirgends treten die Wucherungsvorgänge atypisch in einer anderen Richtung auf. Des weiteren macht sich die Innehaltung des physiologischen Organisationsplanes der Talgdrüsen in den Ausmaßen der sich so massenhaft anlegenden Epithelstränge und -knospen geltend. Nur an Zahl sind sie vermehrt, an Volumen entsprechen sie den normalen Verhältnissen.

In diesem Bilde bietet sich überall das Tumorgefüge. Unregelmäßigkeiten und regressive Vorgänge sind nicht nachzuweisen. Das Bindegewebe spielt bei dem Ausbau der Drüsenanlagen gar keine Rolle. Es sind lediglich die Epithelien, die bei ihrer Proliferation auch zugleich einen bestimmten Organisationsplan innehalten. Die Epidermis zieht gänzlich unbeteiligt an dem Prozeß über das Ganze hinweg. An Stellen starker Spannung findet man die Retezapfen abgeflacht. Nicht unerwähnt will ich lassen, daß entzündliche Vorgänge vollkommen ermangeln.

II. Der andere Fall betrifft einen alten, 12jährigen Hund, der seit 2 Jahren eine ständig zunehmende Verdickung der Proktalgegend gezeigt hatte, und bei dem jetzt umfangreiche diffuse, zum Teil knollenförmige Tumormassen den ganzen oberen Teil des Perineums und die Analregion hervorwölben. Die Haut ist über ihnen verschieblich. Von hier aus erstreckt sich das derbe Geschwulstgewebe tief in die Beckenhöhle hinein, wo es von der Regio inguinalis her deutlich zu palpieren ist.

Das Tier kam durch einen Unfall ums Leben. Bei der alsbald vorgenommenen Sektion fand sich an der bezeichneten Stelle ein Karzinom, das sich als solches sofort durch seine eigenartige, parenchymatöse Felderung charakterisierte. Es bestand aus zahllosen, unregelmäßig geformten, kantigen Geschwulststückchen, die mit ihren graden Begrenzungsflächen sich überall eng aneinander schlossen und hier durch ein sehr lockeres Bindegewebe zu einem Ganzen verbunden waren. Das Bild entsprach genau dem eines Bauwerks, das aus unregelmäßig behauenen, aber in ihren schiefen Konturflächen genau aneinander gepaßten Felsquadern aufgeführt ist. Diese Gestaltung war so eigenartig, daß sie sofort auf den Ausgangsort des Tumors hinwies. Es konnten nur die sog. Analdrüsen in Betracht kommen, die ein dem Hund spezifisches Organ darstellen, und denen der gleiche Aufbau eigen ist, wie er das Karzinom charakterisierte, nur in kleineren Ausmaßen der einzelnen Parenchymwürfel.

In der Tat ergab sich, daß die Analdrüsen, die unterhalb des Anus zu beiden Seiten in der Unterhaut gelagert sind, in dem Tumorgewebe völlig aufgegangen waren. Von hier aus waren die wuchernden Massen infiltrierend in das retroperitoneale Stützgewebe der Beckenhöhle vorgerückt, die sie vollkommen ausfüllten, indem sie besonders im Douglas das Peritoneum stark hervorwölben. Eigenartiger-, aber sehr bedeutsamerweise, wie wir noch sehen werden, hatte das infiltrative Tumorwachstum an den Organen der Beckenhöhle Halt gemacht.

Rektum, wie der regionäre Teil des Urogenitalapparates wurden lediglich durch Kompression beeinträchtigt. Nur in die Prostata war das Geschwulstgewebe eingedrungen und, was sehr bezeichnend war, auch in das lockere Stützgewebe der angrenzenden Beckenmuskulatur. So war das Foramen obturatorium vollkommen durchwachsen. Die Beschaffenheit der Tumormassen war eine einheitliche, nirgends machten sich Erweichungsherde bemerkbar. Bevor ich zur mikroskopischen Beschreibung übergehe, wird es nötig sein, daß wir erst von den normalen Analdrüsen eine Anschauung gewinnen.

Wie ich schon darauf hinwies, kommen sie nur bei den Kaniden vor und spielen hier offenbar eine Rolle in der Sexualsphäre der Tiere. Doch hat man bisher über die Bedeutung des Sekrets keine Klarheit erhalten können. Jedenfalls sind es eine Art Talgdrüsen, sowohl was die Art ihres Entwicklungsganges, wie den Sekretionsprozeß betrifft. In ihrer embryonalen Anlage leiten sie sich von der Epidermis her, indem das Stratum germinativum in ganzer Breite von einer Anzahl Punkten aus in die Tiefe wuchert in Form von Zapfen, die dann in ihrer weiteren Verbreitung das ganze Korium einnehmen, sich aber auch auf diese Hautschicht beschränken. Der Gestaltungsprozeß läuft in der Weise ab, daß die breiten Epithelstränge sich wiederholt teilen, wobei die aus der Proliferation hervorgehenden Teilprodukte, die sekundären und tertiären Parenchymbalken, durch Zellvermehrung an Dicke zunehmen und sich dabei eng aneinander schmiegen. Auf diese Weise ist das Korium in diesen Bezirken erfüllt von kleinen, sich gegenseitig anpassenden, also kantigen Parenchymstückchen, die durch schmale, lockere Bindegewebszüge zu einem Komplex vereinigt sind. Die einzelnen Drüsenfelder bestehen lediglich aus Epithelien, ohne jedes Zwischengewebe.

Die zelligen Elemente erscheinen wie in der Oberhaut in zwei Formen: Die Masse der Parenchymwürfelchen wird von Zellen gebildet, die in ihren gegenseitigen Lagebeziehungen und ihrer morphologischen Beschaffenheit ganz den Epidermiselementen gleichstehen, nur daß ihnen die Interzellularbrücken fehlen. Die Peripherie der Drüsenfelder dagegen wird von einem Kranze von Zellen eingenommen, die außerordentlich an die Elemente des Stratum cylindricum der Oberhaut erinnern. Sie sind erheblich kleiner wie die voluminösen Drüsenzellen, zeigen eine abgerundete, sehr häufig zylindrische Form, wobei sie sich zwischen die äußeren Parenchymelemente gleichsam einzwängen. Der hier auch kleinere Kern ist kurzoval und außerordentlich chromatinreich. Aus dieser gesetzmäßigen Anordnung entsteht ein ganz charakteristisches Bild der Drüsenfelder selbst, wie ihrer gegenseitigen Lagebeziehungen.

Die Sekretion geht in der Weise von statten, daß in den einzelnen Parenchymgebieten eine Verfettung der Epithelien unter Anschwellung ihres Zytoplasmas zustande kommt, nach ähnlichem Muster, wie es die Talgdrüsen s. str. bieten. Indem diese fettige Degeneration in ganzen Epithelzügen einsetzt, wobei aber immer wieder eine gewisse Regeneration von der basalen, bzw. peripherischen, proliferatorischen Zellschicht aus erfolgt, geht schließlich eine Ausbildung von Ausführungsgängen vor sich. Der Vorgang spielt sich demnach in analoger Weise ab wie bei den gewöhnlichen Talgdrüsen. Gewisse Differenzen

ergeben sich nur aus der Art ihrer Entwicklung, ihres Aufbaus und aus einer Variierung im Wesen des Sekrets. Was die Analdrüsen prinzipiell charakterisiert, sind jene lediglich aus Ektoderm-elementen bestehenden, dicht aneinander geschlossenen, kantigen Parenchymstückchen, in deren Binnenraum die Epithelien verfetten, während diese an der Peripherie von den hier festgelegten Keimzellen immer wieder von neuem ihren Ursprung nehmen.

Dieser eigenartige Organtypus prägt sich nun auch in vollendeter Weise in dem erwähnten Analdrüsenkarzinom aus, so, daß ich zu dessen Schilderung nur wenig hinzuzufügen habe. Wie ich schon makroskopisch dargelegt hatte, setzt sich der Tumor aus zahllosen, kleinen Parenchymwürfeln zusammen. Histologisch bauen sich diese einheitlich ohne jedes Zwischengewebe aus Epithelien auf, die in jeder Weise den vorher beschriebenen Drüsenelementen entsprechen, sowohl was ihre Beschaffenheit wie ihre Anordnung betrifft. Nur sind den intensiven Wucherungsvorgängen zufolge jene peripherischen Keimzellen der einzelnen Parenchymfelder, die hier auch voluminöser sind wie in der normalen Drüse, in großer Zahl vorhanden, indem sie oft als geschlossene Basalzellschicht die Epithelflächen umgeben, wobei sie die ausgeprägte Zylinderform annehmen, wie es das Stratum cylindricum der Oberhaut charakterisiert.

Bei sehr lebhaftem Proliferationsprozeß treten die Keimzellen, die durch ihren kleineren, chromatinreichen Kern und ihr dichtes, dunkles Zytoplasma sich scharf von den anderen Elementen differenzieren, auch zwischen der Masse der eigentlichen Drüsenepithelien auf, indem sie wiederum in typischer Weise immer eine Anzahl von diesen kranzförmig umfassen. Von diesen embryonalen ¹⁾ Elementen, die als solche durch ihre mangelnde Struktur deutlich charakterisiert werden, finden sich alle Übergänge zu den ausdifferenzierten Talgdrüsenepithelien: Der Zelleib wie der Zellkern werden größer, beide Zellkomponenten blassen ab, der erstere paßt sich kantig den Nachbarelementen an, der letztere entwickelt einen großen Nukleolus bei erheblicher Chromatinverarmung. Weiterhin verfetten die Drüsen nach Talgdrüsenart. Dieser typi-

¹⁾ Darunter verstehe ich solche Zellen, die einen niedrigeren Differenzierungsgrad aufweisen wie die spezifischen Zellen des betreffenden Organs: also ein relativer Begriff.

schen Talgsekretion unterliegen schließlich größere Bezirke. Man sieht dann das Zentrum der Parenchymfelder von eingedickten, faserigen Massen erfüllt. Ich betone noch besonders, daß an den ausdifferenzierten Drüsenepithelien nirgends Zellteilungen nachweisbar sind. Sie nehmen stets ihren Ursprung von den stark wuchernden Keimzellen, die auch hier bei dem karzinomatösen Prozeß ihre genetische Vorstufe bilden.

Ausführungsgänge, wie in den normalen Analdrüsen, entwickeln sich nicht. Aber das ist auch bei der hier vor sich gehenden überstürzten Wucherung nicht zu erwarten, wo der Zusammenhang der einzelnen Epithelkomplexe mit der Oberfläche verloren geht, indem mit dem infiltrierenden Tiefenwachstum die einzelnen Zellstränge bei ihrer Formation von dem Bindegewebe abgeschnürt werden. Aber betonen möchte ich, daß bei diesem Prozeß nicht einzelne Zellen in die Umgebung vordringen, sondern daß diese Bilder immer von einer komplexen Einheit geliefert werden, die aus den embryonalen Keimzellen und ihren ausdifferenzierten Endelementen, den verfettenden Drüsenepithelien, sich zusammensetzt. Wucherung und funktionelle Ausgestaltung gehen also immer Hand in Hand. Dieser scharfgezeichnete Werdegang der Analdrüsen bleibt auch bei ihrer malignen proliferativen Entartung streng gewahrt.

Wenn wir die beiden Tumoren in ihren wesentlichen Zügen überblicken, so fällt sofort auf, daß sie in ihren Erscheinungsformen die weitgehendste Übereinstimmung mit den charakteristischen Zügen ihrer Ausgangsorgane aufweisen, sowohl was ihre morphologische Linienführung betrifft wie ihre funktionelle Gestaltung. Das Talgdrüsenadenom schloß sich vollkommen dem normalen Entwicklungstypus der Talgdrüsen an. Daß es sich in der Tat um ein Adenom, also um einen Tumor handelt, und nicht um eine einfache Hyperplasie, beweist das scheinbar unmotivierte, geschwulstmäßige Wachstum, das mehrere vollkommen abgeschlossene, mächtige Knoten zeitigte. Wir ersehen zugleich hieraus, daß der Begriff der „atypischen Wucherung“ — d. h. atypisch in der Form — nicht immer als

Kriterium des Blastoms dienen kann, wie einige Autoren dessen Definition erörtert haben. Der Typus des Gewebes bleibt hier völlig gewahrt, nur seine Massenentfaltung überschreitet weit die Grenzen des Normalen und führt zu selbständigen Bildungen. Des weiteren orientiert uns die vielörtliche Entwicklung des adenomatösen Prozesses von den Haarwurzelscheiden aus darüber, daß wir es hier nicht mit einem embryonalen Tumorkern zu tun haben, sondern daß die Wucherung offenbar von den präexistenten, normalmäßig entwickelten Talgdrüsen ihren Ausgang nahm. Genau in denselben Bahnen, wie sich embryonal die Mechanik der Talgdrüsenbildung gestaltet, erfolgte dann das Tumorstadium durch Ausprossung normalbreiter Epithelbalken und zwar, was in seiner Gesetzmäßigkeit gradezu frappiert, stets schräg nach abwärts in einem bestimmten Winkel gegen den Wurzelstrang gerichtet, woran sich in den aufquellenden Endstücken der typische Sekretionsprozeß durch Verfettung der zentralen Zellen schloß: Normale Gestaltungsvorgänge, nur daß sie scheinbar ohne Veranlassung unaufhaltsam sich wiederholen und so eine tumormäßige Leistung zeitigen.

Die analogen Momente beherrschen die Erscheinungsformen des Analdrüsenkarzinoms. In derselben Weise wie embryonal, kommt es auch hier bei der schrankenlosen Wucherung immer und immer wieder zur Ausbildung jener eng aneinander gelagerten Epithelkomplexe mit der charakteristischen peripherischen, proliferativen Keimzellenschicht und der Verfettung der weiterhin sich zu Talgdrüsenzellen ausdifferenzierenden Epithelien. Lediglich aus dem exzessiven Umfang, den hier die Zellproliferation annimmt, leiten sich gewisse Differenzpunkte her, die in größeren Ausmaßen der den Tumor zusammensetzenden Parenchymfelder ihren Ausdruck finden. Die Gleichsinnigkeit im Entwicklungsgeschehen geht sogar so weit, daß das Krebsgewebe bei seiner progressiven Ausbreitung die Bahnen innehält, die sein System: die Zellart seines Ausgangsortes — bei seiner embryonalen Organbildung betritt: Wie die ontogenetische Entfaltung der Analdrüsen an das lockere Unterhautbindegewebe gebunden ist, so schreitet die progressive Wucherung auch hier immer nur im

lockeren Stützgewebe des retroperitonealen Teils der Beckenhöhle fort, unter Destruierung der Beckenmuskulatur. Dagegen bleiben die festgefügtten Hüllen der regionären Organe — Rektum, Blase usw. — verschont.

Im Rahmen der Tumorenbiologie charakterisieren sich demnach die beiden Geschwülste durch den weitgehendsten Parallelismus mit dem Wesen ihrer Ausgangsorgane. Wenn wir auch sonst bei den Blastomen in dieser Richtung eine auffallende Organisation in gesetzmäßiger Formenentwicklung beobachten, so haben wir diese doch nicht zu jener Übereinstimmung mit dem embryonalen Geschehen fortschreiten sehen, wie in den vorliegenden Fällen. Wie vollkommen gleichwertig mit den normalwirkenden Wachstumsfaktoren der Mechanismus hier operiert, offenbart sich uns daraus, daß selbst bei der malignen, progressiven Entwicklung des Analdrüsenkarzinoms in dem formalen Ablauf seiner Genese die genetischen Vorstufen der Talgdrüsenepithelien immer wieder in der basalen Keimzellenschicht und ebenso ihre nachfolgende Ausdifferenzierung genau nach embryonalem Muster repetieren. Die spezifische Differenzierungspotenz der karzinomatös wuchernden, embryonalen Zellen, — die allein die karzinomatöse Wucherung leisten, nicht die voll entwickelten Epithelien, — ist also trotz der proliferativen, malignen Gewebsentartung völlig erhalten geblieben. Der karzinomatöse Prozeß beschränkt sich nicht auf die Wucherung an sich, sondern die maligne Gewebsproliferation schließt immer erst wieder mit der funktionellen Ausdifferenzierung der Krebs epithelien, der wuchernden Keimzellen ab; sie bleibt nicht bei der einfachen Zellteilung stehen: Das Prototyp eines organoiden Geschehens.

Bemerkenswerterweise handelt es sich hier beide Male um Talgdrüsenbildungen, wenn sie auch in der Art ihres Entwicklungsganges wie des Sekrets ein wenig variieren. Aber hier wie dort sind es Drüsen, die sich aus dem Ektodermepithel zu prinzipiell gleichgearteter Funktion differenziert haben. Jedenfalls ist diese Differenzierung hier, wo die Zellen zugleich mit ihrer physiologischen Tätigkeit dem Untergang anheimfallen, weit niedriger, wie sie z. B. die aus dem inneren Keimblatt hervorgegangenen Drüsenelemente aufzuweisen haben, die bestimmte, ihnen von außen gebotene Stoffe — meistens synthetisch — umwandeln. In diesem

verhältnismäßig niedrigen Entwicklungsniveau der Zelle scheint mir der Umstand begründet zu sein, daß es grade Talgdrüsentumoren sind, die bei ihrem pathologischen Wachstum den organogenen Gestaltungsprozeß in so vollendeter Weise zum Ausdruck bringen. Dieser erfordert hier nicht jene Ansprüche an den formativ wirkenden Mechanismus wie bei den funktionell vorgeschrittenen Drüsenzellen des Entoderm, denn überall in der Ontogenese stehen morphologische und funktionelle Bildungsvorgänge in dem Grade ihrer Entwicklung im engsten Kausalverhältnis: Mit der höheren Differenzierung eines Gewebes wird sein Wachstumsmodus komplizierter und umgekehrt. Es ist aber verständlich, daß ein einfach gefügter Organbau, wie der der Talgdrüsenbildungen, viel eher die Möglichkeit hat, sich bei dem blastomatösen Prozeß durchzusetzen, als ein weitgehend differenzierter.

Wenn wir nun sehen, daß sich das Wesen des tumorbildenden Prozesses in dieser Vollkommenheit mit den embryonalen Entwicklungsvorgängen identifiziert, im Analdrüsenkrebs sogar das Ziel einer bösartigen Wucherung immer wieder die funktionelle Ausdifferenzierung der karzinomatös entarteten Keimzellen ist, so ergibt sich die zwingende Notwendigkeit, daß wir auch den Ursachenkomplex dieses abnormen Werdens in denselben Gebieten zu suchen haben, aus denen sich die ontogenetischen Bildungsvorgänge herleiten. Freilich sind unsere Kenntnisse über die das normale Entwicklungsgeschehen bestimmenden Faktoren noch außerordentlich geringe. Aber das darf uns nicht hindern, die Ätiologie der Tumoren unter den gleichen Gesichtspunkten zu betrachten, nachdem wir erst einmal erkannt haben, daß sie das Produkt der normalgestaltenden Reaktionsweisen sein müssen, die nur in abnormem Umfang aktiviert wurden.

Für die beiden hier beschriebenen Blastome kann in dieser Richtung kein Zweifel bestehen. Da ihr Bildungsprozeß genau dieselben Bahnen einschlägt, wie die fötale Entwicklung des Gewebes, so können wir die gleiche Kausalität, wie sie dort zugrunde liegt, auch hier nur in Anspruch nehmen. Prinzipiell anders geartete Kräfte können es nicht sein, denn bei der Kompliziertheit im Mechanismus des organischen Werdens verbietet sich die Möglich-

keit von vornherein, daß von verschiedenen Ursachen sich ein gleicher Effekt — die völlige Übereinstimmung in den formalen Erscheinungen des tumorbildenden Prozesses und des embryonalen Werdegangs des betroffenen Organs — herleiten könnte. Auch die gestaltenden Faktoren müssen hier wie dort sich in ihrem Wesen gleichkommen. Pathologisch sind diese bei der Tumorbildung nur insofern, als sie hier nicht zwecknotwendig — wie bei ihrem physiologischen Auftreten während der Organentwicklung in früher Embryonalzeit — ihre Wirkung ausüben: daß sie in die Biologie des Organismus wieder zu einer Zeit eintreten, wo er ihrer nicht mehr bedarf. Aber auch dieses *primum movens* der Tumorentwicklung, der unzeitgemäße Wachstumsimpuls, kann sich uns nur aus einer Analyse des ontogenetischen Geschehens ergeben. Beanspruchen die wirksamen Kräfte selbst eine gemeinsame Auffassung, so können auch ihre ursächlichen Beziehungen: das kausale Moment, welches dort mit Beginn des organotypen Wachstums¹⁾ in der Ontogenese die selbständige Wucherung der Zellen bedingt, das hier die pathologische Auslösung dieser proliferativen Zellqualitäten mit dem Ausgang in organoide Tumorbildung bewirkt, — nicht wesensverschieden sein.

Damit ist freilich noch nichts Faßbares für die Blastomgenese gegeben, da uns noch jedes Verständnis für die auslösenden Ursachen jener embryonalen, physiologischen Wucherungsprozesse in der organotypen Wachstumsperiode abgeht. Es kam mir aber darauf an, jene rein deduktiv aus Überlegungsgründen gewonnene Tatsache der prinzipiellen kausalen Identität beider Bildungsvorgänge hier einmal festzulegen im Interesse meiner weiteren Arbeiten, die ergänzend und erklärend das gleiche Ziel im Auge

¹⁾ Darunter verstehe ich jenes Stadium der embryonalen Entwicklung, in welchem einzelne Zellkomplexe der Keimblätter in selbständiger Wucherung aus ihrem bisherigen Verband heraustreten und zur Bildung der verschiedenen Organotypen übergehen. Mit Abschluß der Organogenese vollzieht sich das weitere embryonale, wie postembryonale Wachstum wieder sichtlich in einem gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnis der einzelnen Teile im Organismus, wie in der Keimblätterperiode. Nur der tumorbildende Prozeß bedeutet eine Reaktivierung selbständiger Zellwucherung und so eine Wiederholung organotypen Wachstums der Ontogenese.

haben. Die organoide Betrachtungsweise der Geschwülste soll uns nicht offenbaren, daß das Tumorgewebe den Typus seines Ausgangsortes innehält. Das ist selbstverständlich unter der Voraussetzung, daß es sich um somatische Elemente handelt. Nein, sie soll, so wie ich sie durchzuführen hoffe, uns die Ursachen der **selbständigen Zellwucherung**, das *Punctum saliens* der Tumoren- wie Organogenese, erklären. Ich werde an anderer Stelle Gelegenheit haben, auf der Basis eines größeren Materials auf dieses Wachstumsproblem und damit auf die organoiden Reaktionsweisen der Geschwulstentwicklung des näheren einzugehen. Hier wollte ich nur an der Hand der beiden Talgdrüsentumoren zeigen, wie typische Blastome — gutartige wie exquisit bösartige — das klassische Entwicklungsgeschehen ontogenetischer Bildungsprozesse bis zur Vollkommenheit darbieten können. Damit ist der Konflikt in der organoiden Auffassung der Tumorercheinungen, der aus dem bisherigen Mangel dieser Identität resultierte, behoben.

Diese Erkenntnis muß ersichtlich auch der Auffassung aller anderen Blastome dienen. Alle Geschwülste zeigen typischen Organbau, der dem ihres Entwicklungsortes oft weitgehend nahekommt. Diese allgemeinen formativen Gesetzmäßigkeiten müssen also im Prinzip ihrer auslösenden und gestaltenden Faktoren, jenen oben erörterten zwei Momenten unserer Fragestellung, einer gemeinsamen Formel unterliegen. Und wenn fast alle Geschwülste formativ wie funktionell eine gewisse Atypie gegenüber dem normalen Ausgangsgewebe an den Tag legen, so wird uns diese Differenz am ehesten aus der organoiden Betrachtungsweise der Tumoren verständlich, auf deren Bedeutung sie sogar neues Licht wirft:

Wir beobachten, daß bei den Drüsengeschwülsten — diese kommen hier in erster Linie in Betracht — bei ihrer Entwicklung aus den Organzellen, seien diese nun rite dem Organismus einverleibt oder verlagert, eine Abartung in der funktionellen Sphäre der Zellelemente vor sich geht, soweit eben dieser Prozeß unserer Wahrnehmung zugänglich ist. An Mammatumoren des Hundes ließ sich, wie ich a. a. O. ¹⁾ berichtete, der direkte Nachweis führen,

¹⁾ Zur Metaplasiefrage und den organoiden Entwicklungsvorgängen der Tumorenogenese, dargelegt an den Mammablastomen des Hundes. Virch. Arch., dieser Band.

wie es grade die Änderung des spezifischen Zellstoffwechsels ist: die funktionelle Entgleisung des für jede Gewebsart während der Ontogenese streng spezifisch herausgebildeten Zellcharakters, — die die latent gewordene Fortpflanzungsenergie der Zellen wieder in eine kinetische Form überführt. Für die Bindesubstanzgeschwülste konnte ich diese bindenden Schlüsse an der Hand der Melanosarkomatose der Schimmelpferde¹⁾ erbringen. Schon oben hatte ich einmal auf die generelle, ontogenetische Maxime hingewiesen, daß mit der höheren Differenzierung eines Gewebes auch sein Wachstumsmodus komplizierter wird. Es ist da nur die natürliche Konsequenz, wenn mit Eintritt der funktionellen Minderwertigkeit — im Sinne der Abartung — auch die formative Tätigkeit der nunmehr wuchernden Organzellen einen Rückschritt im Organisationsprinzip eingeht. Das geschieht aber nur bis zu einem gewissen Grade, denn das histologische Bild des Tumors läßt fast stets den Gewebstypus seines Ausgangsortes erkennen. Grade darin kommt auch wieder die organogene Direktive der Blastomgenese zum Ausdruck, daß die in den Zellen potentiell vorhandenen, inhärenten Kräfte bei ihrer Proliferation trotz der Atypie stets wieder in gesetzmäßiger Spezialität und Proportionalität gestalten. In zweiter Linie haben wir hier zu berücksichtigen, daß die Blastome der zusammengesetzten Drüsen doch immer nur entweder von den sekretorischen oder den Gangelementen ihren Ursprung nehmen, daß also damit die eine Komponente der spezifischen Organelemente, die doch meistens als bereits ausdifferenzierte Zellen zu progressiver Proliferation übergehen, wie ich a. a. O. noch zeigen werde, für die Anlegung des Organgefüges im sich entwickelnden Blastom ausschaltet.

Aus all diesen entwicklungsgeschichtlichen Momenten wird sofort verständlich, warum bei den Blastomen der hoch organisierten Drüsen der inhärente Organbau des Ausgangsgewebes sich nicht vollwertig durchsetzen kann, warum andererseits die beschriebenen Tumoren der erheblich niedriger differenzierten Talgdrüsen das embryonale Geschehen in Identität boten.

Ich mußte mich in dem engen Rahmen dieser Skizze begnügen, die die Tumorenbiologie beherrschenden entwicklungsmechanischen

¹⁾ Die Melanosarkomatose der Schimmelpferde. Virch. Arch. Bd. 198.

Momente nur in fragmentischer Form vorzulegen. Aber das gebrachte Tatsachenmaterial hat, meine ich, eindeutig gezeigt, daß die Geschwulstforschung nur auf der Basis einer entwicklungsmechanischen Fragestellung zum Ziele gelangen kann.

III.

Zur Metaplasiefrage und den organoiden Entwicklungsvorgängen der Tumorengnese, dargestellt an den Mammablastomen des Hundes.

Von

Dr. Alfred Jaeger, Tierarzt, Frankfurt a. M.

Hierzu Taf. I.

Die Tumorenbiologie, die heute im Mittelpunkt medizinischen Interesses steht, hat bisher nur wenig unserem Verständnis näher gebracht werden können. Die Geschwulstforschung hatte ihr Hauptobjekt an den Mäuse- und Rattenkrebsen und an den Hundesarkomen gefunden. Sie waren transplantabel, infolgedessen einer experimentellen Bearbeitung zugänglich, und man bemühte sich, durch fortlaufende Überimpfungen das biologische Milieu des Geschwulstwachstums zu ergründen. Vor allem war es hier Ehrlichs großes Verdienst nachgewiesen zu haben, daß man schon mit normalen Zellen gegen die malignen Wachstumspotenzen der Tumorelemente bis zu einem gewissen Grade immunisieren könne. Diese Tatsache unterband endgültig die Möglichkeit eines Krebsparasiten als ätiologisches Moment für bösartige Geschwulstbildungen, wie immer wieder angenommen worden ist. Aber es gelang nicht, irgendwelchen Aufschluß über den Ursachenkomplex der Tumorengnese zu gewinnen. Eugen Albrecht war es, der in zahlreichen Arbeiten mit allem Nachdruck darauf hingewiesen hatte, daß Tumorbildung und Organbildung im Wesen analoge Lebenserscheinungen darstellten. Bei dieser theoretischen Erkenntnis des formalen Geschwulstwachstums ist es dann geblieben. Nirgends boten sich Anhaltspunkte, die die Auslösung