

phrogene Blastem, insbesondere das Zwischenblastem als Bildner der Epithelkanälchen herangezogen habe, sei noch kurz erwähnt.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß wir beim Embryo ein echtes Nachnierenkanälchen in normalem Entwicklungsstadium in der Leistengegend gefunden haben; solche Aberrationen des Nachnieren- oder des ihm gleichwertigen Zwischenblastems können in den Leistenkanal gelangen. Die „Adenomyome“ des Uterus oder des Scheidengewölbes können genetisch hiermit nicht in Zusammenhang gebracht werden. Die Aberration ist eine passive Abtrennung ohne aktive Wanderung.

VI.

Über das Verhalten der Mitosen bei den gutartigen papillären Epitheliomen.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Von

Dr. med. Johannes Catsaras (Athen).

(Hierzu Taf. III, Fig. 4.)

Trotz aller Bemühungen berufenster Forscher ist die kausale Genese der Krebsgeschwülste noch immer in Dunkel gehüllt. Manche Fortschritte hat seit den Zeiten von Thiersch und Waldeyer unsere Kenntnis von der formalen Genese dieser Geschwülste gemacht, aber auch in dieser Beziehung ist noch nicht volle Klarheit geschaffen. Das gilt insbesondere für das Verhalten der Teilungsvorgänge an den Geschwulstzellen. Ich will hier nicht auf die Frage der Eigentümlichkeit der mitotischen Figuren, der Reduktionsteilung usw. eingehen, sondern im Anschluß an die Angaben von Fabre-Domergue will ich einen Beitrag zu der Frage der Orientierung der karyomitotischen Figuren und ihre diagnostische Bedeutung liefern.

Fabre-Domergue geht von der Voraussetzung aus, daß die Wachstumsrichtung der Epithelien an der Haut normalerweise immer eine zentrifugale sei und infolgedessen die Achsen der mitotischen Spindel immer senkrecht zu der unterliegenden Kutis, oder was dasselbe bedeutet, die Achsen der Äquatorialplatten oder die aus ihnen hervorgehenden Tochtersterne parallel zu der unterliegenden Kutis stehen müssen. Wenn aber diese zentrifugale Richtung oder Orientierung der Mitosen nach dem Ausdruck des französischen Forschers durch eine uns unbekannte Ursache gestört wird, so können die Epithelzellen nicht mehr ihr zentrifugales Wachstum behalten, sondern drängen sich infolge dieser pathologischen Richtung zueinander, infolgedessen durchbrechen sie die bindegewebige Barriere und wachsen nun statt an der Oberfläche tief zentripetal.

Diese Theorie ist von *Fabre-Domergue* als Theorie der Karzinomentstehung durch Desorientierung der Mitosen genannt und bezieht sich nicht nur auf die Plattenepithelkrebse, sondern auch auf die Adenokarzinome. Bei den normalen Drüsenzellen stehen nämlich die mitotischen Spindeln immer mit ihrer Achse senkrecht zu der unterliegenden *Membrana propria*, und die Desorientierung derselben kann auch denselben Effekt zur Folge haben, d. h. die Durchbrechung der *Membrana propria* und das heterotope karzinomatöse Wachstum.

Selbstverständlich handelt es sich hier nicht um eine Theorie, welche die kausale Genese erklären könnte, denn warum die Desorientierung der Mitosen erfolgt, darüber weiß der französische Autor nichts Bestimmtes zu sagen, sondern es handelt sich ausschließlich um formale Fragen, um die formale Erklärung des heterotopen Tiefenwachstums der Krebszellen.

Fabre-Domergue sieht nämlich in der Desorientierung der Zellteilung eine wesentliche Erscheinung des krebssigen Prozesses, die bei der Genese desselben von grundlegender Bedeutung ist.

Wenn diese Erscheinung in Wirklichkeit bei der Entstehung der Krebse so wichtig wäre, so müßte sie allerdings nur bei bösartigen Epitheliomen auftreten, und unbedingt fehlen bei den gutartigen. Dies gibt auch *Fabre-Domergue* zu, indem er betont, daß im Gegensatz zu den Karzinomen, bei denen eine Desorientierung der Mitosen zugrunde liegt, die Mitosen bei den gutartigen Epitheliomen der Haut und der Schleimhäute immer nach dem normalen Typus gerichtet sind, d. h. mit den Achsen der mitotischen Spindel senkrecht zu der unterliegenden Kutis bzw. zu der *Membrana propria* der Drüsen bei den gutartigen Adenomen.

Diese letzte Frage, nämlich wie verhält sich die Richtung der Mitosen bei gutartigen Epitheliomen, ist bis jetzt trotz der umfangreichen Literatur, welche über die Struktur dieser Gebilde schon seit Jahrzehnten besteht, sehr wenig berücksichtigt worden.

Unna, der als Erster auf das Vorkommen von karyokinetischen Figuren bei gutartigen papillären Epitheliomen schon längst hingewiesen hat, erwähnt in seinem Lehrbuche über die Histopathologie der Haut dieses Vorkommen, ohne über die Richtung der Spindel etwas Näheres zu sagen. In den späteren zahlreichen Arbeiten wird auch die Frage nicht weiter erörtert.

In der französischen Literatur ist diese Frage mehr berücksichtigt worden.

Cornil, der schon vor vielen Jahren eingehende Untersuchungen über den Mechanismus der indirekten Teilung der epithelialen Tumorzellen machte, beobachtete auch die Teilungsfiguren bei den gutartigen papillären Neubildungen und stellte fest, daß bei jedem Falle von diesen Geschwülsten mehr oder weniger Mitosen anzutreffen sind. Dieser Autor hat auch konstatiert, daß die Achse der Epithelien der untersten Zylinderschicht fast immer senkrecht zu der unterliegenden Implantationsmembran der Zellen gerichtet ist. Il y avait toujours des mitoses dans chaque préparation. Le plus souvent, la figure ovoïde du noyau est dirigée perpendiculairement à la base d'implantation des cellules, lorsqu'il siège dans la profondeur du corps muqueux de Malpighi. Ces figures n'existent que dans le corps muqueux.

Noch eingehendere Untersuchungen über diese Frage sind von *Fabre-Domergue* angestellt und die Resultate in seinem oben schon erwähnten größeren Werk über epitheliale Tumoren veröffentlicht. Er hat auch das Auffinden von zahlreichen Mitosen bei den gutartigen

papillären Epitheliomen sowie bei den gutartigen Adenomen bestätigt und zeigte an der Hand von mikroskopischen Bildern, daß bei diesen gutartigen Neubildungen die Mitosen immer nach dem normalen Typus gerichtet sind, nämlich mit den Achsen der mitotischen Spindel senkrecht zu der unterliegenden Stützmembran.

Bei der histologischen Beschreibung der papillären Geschwülste sagt er folgendes: Cette tumeur est un véritable forêt de papilles dermiques revêtues d'un épithélium pavimenteux stratifié et étroitement pressées les unes contre les autres intriquées et contournées de la façon la plus variée mais non sondées entre elles. Toutes les papilles sont munies d'une couche basilaire des cellules épithéliales jeunes dont l'axe de division demeure toujours perpendiculaire à la basale qui les soutient.

Was die Struktur der Hornwarzen betrifft, schreibt er folgendes: La figure 52 montre nettement le sens de cette évolution on y voit sur une coupe verticale du revêtement épithélial d'une papille que la multiplication cellulaire s'y effectue dans la couche basilaire contigue à cette papille et que les éléments en voie de division karyokinetiques que l'on y observe offrent une orientation telle que l'axe des fuseaux est toujours perpendiculaire au plan d'implantation des cellules.

Da andere Arbeiten meines Wissens über diese Frage nicht vorliegen, so bin ich der Aufforderung des Herrn Geheimrat Orth, Untersuchungen nach dieser Richtung anzustellen, sehr gern nachgekommen.

Im folgenden werde ich meine Resultate bezüglich der gutartigen papillären Epitheliome berichten, die nicht nur als Nachprüfung der oben erwähnten Arbeit, sondern auch als Beitrag zu der Histologie der gutartigen Epitheliome von einem gewissen Interesse sein dürften. Mein Material bestand aus gutartigen papillären Neubildungen der Haut und der Schleimhäute, die meist aus dem Material der Kgl. Chirurgischen Klinik der Charité stammten, sowie aus spitzen Kondylomen, die mir von der Kgl. Klinik für Haut und Geschlechtskrankheiten zur mikroskopischen Untersuchung in großer Zahl geliefert wurden. Außerdem haben wir aus dem Material des Pathologischen Instituts papilläre Neubildungen zur Untersuchung bekommen, so einen Fall von einer papillären Geschwulst des vierten Ventrikels sowie eine Anzahl von papillären Ovarialkystomen. Leider treten bei diesen Neubildungen im Gegensatz zu den übrigen papillären Epitheliomen der Haut und der Schleimhäute so spärlich die karyokinetischen Figuren auf, so daß wir uns über ihre Richtung kein sicheres Urteil bilden konnten. Deswegen haben wir die Beschreibung dieser Fälle bei der vorliegenden Arbeit unterlassen. Bei unserem Material haben wir auch die spitzen Kondylome herangezogen, weil diese Gebilde am leichtesten zu gewinnen sind, während die übrigen papillären Epitheliome der Haut und der Schleimhäute meist nicht operiert werden; aus diesem Grunde kommt man ziemlich selten in die Lage, solche Tumoren in größerer Zahl zu untersuchen. Wie bekannt, werden die spitzen Kondylome von den meisten Pathologen nicht unter die echten Geschwülste, sondern unter die entzündlichen Hypertrophien eingereiht, während die Dermatologen der Ansicht Unna's beipflichten, welcher die spitzen Kondylome zu den echten Geschwülsten, zu den Akanthomen, rechnet. Jedenfalls ist die histologische Struktur der spitzen Kondylome im ganzen dieselbe wie die der übrigen papillären Epitheliome und wie

wir später auch sehen werden, verhalten sich auch die Mitosen bei diesen Neubildungen ähnlich wie bei den übrigen gutartigen papillären Epitheliomen.

Für unsere Untersuchungen haben wir meistens die Fixierung mit Formalin oder mit dem von Orth angegebenen Gemisch von Müllerscher Flüssigkeit und Formol vorgenommen; seltener haben wir zur Fixierung Flemmingsche Flüssigkeit gebraucht, da meines Erachtens die Fixierung mit dem Orthschen Gemisch ebenso schön die Mitosen zur Darstellung bringt wie das Flemmingsche Gemisch, außerdem hat es den Vorteil, daß die Fixierung viel schneller vor sich geht und die Stücke für die weitere Behandlung und Färbung geeigneter werden. Bei den mit Müller-Formol fixierten Objekten färben sich die Schnitte immer schnell und gleichmäßig, während die Färbung der mit dem Flemmingschen Gemisch fixierten Objekte sehr langsam geschieht und nicht selten die Schnitte ungleichmäßig gefärbt werden. Eingebettet wurde in Paraffin: die Schnittführung war meistens senkrecht zu der Oberfläche der Haut gerichtet, also die Geschwulst wurde längs geschnitten. Andere Male parallel zu der Haut und senkrecht zu der Geschwulst. Diese Schnittführung haben wir ausgeführt, um die papillären Bildungen quer zu schneiden und um so ein Bild über die Lage und die Richtung der Mitosen bei dieser Schnittführung zu bekommen. Da aber bei der Längsrichtung ein großer Teil der seitlichen papillären Bildungen quer geschnitten wird und so bei der Längsrichtung beide Verhältnisse zu ersehen sind, so haben wir die meisten Fälle in dieser Weise geschnitten. Gefärbt wurde mit Hämalaun und van Gieson: bei dieser letzteren Methode treten auch die Mitosen durch ihre scharfe braune Färbung deutlich hervor. Außerdem haben wir manchmal die von Krompecher empfohlene Färbung mit dem Unna'schen polychromen Methylenblau angewendet, die schön die Struktur der Kerne zum Vorschein bringt. Die in Flemming fixierten Objekte wurden selbstverständlich mit Safranin gefärbt.

Bei der Beurteilung der Richtung der einzelnen Mitosen habe ich nur die ganz unterste Zylinderzellenschicht und die Mitosen, die zwar an der Stachelzellenschicht liegen, aber ganz unten, dicht an den Zylinderzellen gelagert sind, in Betracht gezogen. Dieses geschah daher, weil die an der Stachelzellenschicht vorhandenen Mitosen nachträglich von den immer weiterwachsenden Zellen verschoben werden und allmählich ihre ursprüngliche Lage verändern, während die ganz unten liegenden Mitosen durch ihre topographische Lage und ihre Beziehungen zu der bindegewebigen Stützmembran immer eine feste und unveränderte Stelle behalten, die nicht durch die nachträgliche Verschiebung der Epithelschichten eine Veränderung erleidet. Und außerdem, wenn eine Mitose im Stratum spinosum, welches zwischen den quer und längs geschnittenen Papillen vorhanden ist, lag, so wurde sie auch nicht berücksichtigt, weil man nicht genau wissen kann, auf welche papilläre Wucherung die Richtung dieser Mitose zurückzuführen wäre. Ein solches Beispiel ist wohl gut wahrzunehmen in dem Bilde auf der beigegebenen Tafel, wo man drei quer geschnittene und eine längsgeschnittene Papille von Stachelzellen umgeben sieht, in deren Mitte eine solche Mitose vorhanden ist. Aus diesen Gründen sind wohl nur die Mitosen, die entweder ganz an der Grenzmembran oder wenigstens in ihrer nächsten Nachbarschaft liegen, zu verwerten. Endlich sind bei der Beurteilung nur diese Mitosen, die ein deutliches und einwandfreies Stadium zeigen, berücksichtigt worden. Aus letzterem Grunde haben wir meistens die Doppelsterne, welche die besten Resultate liefern, in Betracht gezogen, seltener aber auch die Muttersterne unter der Voraussetzung, daß das Bild

wirklich klar und mit deutlicher Struktur zutage tritt, während Mitosen mit verklumpten Chromosomen, trotzdem sie als sichere Mitosen sich darstellten, wegen der Art der Untersuchung immer außer acht gelassen wurden.

Da die Befunde bei allen untersuchten Fällen sich deckten, so wollen wir nur die Protokolle von sechs Fällen anführen, von denen drei echte papilläre Epitheliome betreffen, während sich die übrigen auf drei spitze Kondylome beziehen.

F a l l 1. Ein aus der Stirn eines 57 Jahre alten Mannes als verdächtig exstirpierter kleiner papillärer Tumor.

Die mikroskopische Untersuchung der aus dieser Geschwulst gemachten Serienschnitte ergab, daß es sich um ein gutartiges papilläres Epitheliom handelt. Im mikroskopischen Bilde bekommt man teils längs, teils quer geschnittene Papillen. Die Zylinderzellenschicht hebt sich durch ihre dunkelen chromatinreichen Kerne überall scharf von dem unterliegenden Bindegewebe ab. Die darauffliegende Stachelzellenschicht ist stark verdickt und enthält an verschiedenen Stellen rundliche, konzentrisch geschichtete Hornkugeln. Die Räume zwischen den papillären Wucherungen sind von dicken Hornmassen ausgefüllt. Im Unterhautbindegewebe sowie an dem papillären bindegewebigen Stiel der papillären Wucherungen befindet sich starke kleinzellige Infiltration, besonders an der Basis der einzelnen Papillen. Was vor allem bei dieser Geschwulst am meisten auffällt, ist die große Zahl der vorhandenen Mitosen. Fast in jedem Gesichtsfeld sind viele davon zu sehen. Die Mitosen liegen meist in der untersten Zylinderzellenschicht, nichtsdestoweniger kommen auch viele in der Stachelzellenschicht vor. In betreff der Beziehung der Mitosen zu der unterliegenden Kutis ist folgendes zu bemerken. Ein großer Teil der Mitosen, besonders der in der Basalschicht gelagerten, ist so angeordnet, daß die Achsen ihrer Spindel parallel zu der bindegewebigen Stützmembran stehen, während an anderen Stellen Mitosen in den Stadien des Mutter- oder des Tochtersternes sich befinden, die mit ihrer Achse senkrecht zu der unterliegenden Kutis stehen. Außerdem sind viele Papillen quer getroffen, so daß man auch eine Ansicht über die Lage der Mitosen in querschnittenen Papillen gewinnen kann. Hier sind auch die Mitosen nicht regelmäßig gelagert. Auf die Mitosen, die senkrecht zu der Stützmembran stehen, liegen andere mit ganz unregelmäßiger Lage ihrer Äquatorialplatte. Besonders auffallend ist auch hier die Zahl der Mitosen, die quer, also mit der Achse ihrer Spindel parallel zu der Stützmembran, stehen. Im Stratum spinosum behalten die Mitosen keine regelmäßige Anordnung, sondern liegen in ganz verschiedenem Verhältnis zueinander. Ab und zu bemerkt man auch dreiteilige Mitosen. Von den vorhandenen Mitosen haben wir 120 gezählt: es ergab sich folgendes Verhältnis:

M i t o s e n , die mit der Achse ihrer Spindel senkrecht zu der Stützmembran liegen, 53.

M i t o s e n , mit der Achse ihrer Spindel parallel zu der Stützmembran liegend oder einen Winkel zu dieser bildend, 67.

Im bindegewebigen Stiel sind hier und da vereinzelte Mitosen zu treffen.

F a l l 2. Multiple Papillombildung an beiden Stimmbändern eines Kindes. Tracheotomie Wunde (seit 3 Jahren bestehend). Die Todesursache war fibrinöse Pneumonie des rechten Ober- und Unterlappens. Aus den Stimmbändern haben wir eine kleine erbsengroße Geschwulst zur mikroskopischen Untersuchung bekommen.

Die vorliegende Geschwulst besteht aus schmalen papillären Wucherungen des Bindegewebes, auf denen mächtige Epithelschichten gelagert sind. Die unterste Epithelschicht, die unmittelbar den bindegewebigen Stiel berührt, besteht aus ziemlich stark gefärbten Zellen, die meistens zylindrisch sind, aber auch an anderen Stellen kubische oder unregelmäßige Gestalt annehmen. Auf dieser Epithelschicht liegt ein mächtiges Stratum spinosum, das nicht nur die Oberfläche der einzelnen Papillen, sondern auch die interpapillären Räume vollständig ausfüllt. In der untersten Epithelschicht trifft man sehr leicht karyokinetische Figuren, allerdings aber nicht so zahlreich wie im vorigen Falle, während im Stratum spinosum diese sehr spärlich und vereinzelt auftreten.

Ihre Richtung ist in bezug auf die unterliegende Basalmembran sehr verschieden. Einige der Mitosen stehen mit ihrer Äquatorialplatte parallel, während andere, mit ihren Äquatorialplatten ganz umgekehrt, nämlich senkrecht oder im Winkel zu der unterliegenden Implantationsmembran stehen. Besonders bemerkenswert ist, daß diese letzteren an der ganz untersten Epithelschicht sich befinden, dicht an die bindegewebige Stützmembran angrenzend.

Fall 3. Walnußgroße warzige Geschwulst, die aus der Wange einer 19 jährigen Frau herausgenommen wurde.

Mikroskopisch ist folgendes wahrzunehmen: Die ganze Geschwulst besteht aus mächtigen papillären Wucherungen, die vielfach sich seitlich verzweigen, so daß auf jedem Schnitt länglich und querschnittene Papillen vorhanden sind. Auf die bindegewebigen Papillen folgt die unterste Schicht des Stratum Malpighi, die aus stark gefärbten Zellen besteht, die teils eine zylindrische, teils aber kubische oder unregelmäßige Gestalt haben. Das Stratum spinosum ist stark entwickelt und zeigt ab und zu konzentrische Schichtung der Stachelzellen. Alle papillären Wucherungen sind an der Oberfläche von einem starken Stratum corneum überzogen. Überall ist die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe ganz scharf zu unterscheiden.

Im Epithel sind überall Mitosen nachzuweisen, die meist im Stratum cylindricum gelagert sind: spärlicher aber in den untersten Schichten des Stratum spinosum. In betreff der Richtung der einzelnen Mitosen ist folgendes zu konstatieren: Die Richtung ist bei allen beobachteten Mitosen verschieden. Auf Mitosen, die mit ihrer Achse senkrecht zu der unterliegenden Stützmembran stehen, folgen andere, die ganz entgegengesetzte Richtungen haben. Besonders groß ist die Zahl der Mitosen, die mit ihrer Achse parallel zu der unterliegenden Implantationsmembran stehen.

Die Zählung von 90 Mitosen hat folgendes Ergebnis gehabt: Mitosen mit der Achse ihrer Spindel senkrecht zu der unterliegenden Stützmembran 33, Mitosen mit entgegengesetzter Richtung 57.

In der normalen Epidermis der den vorliegenden Tumor umgebenden Haut sind auch Mitosen nachzuweisen. Einige davon, die im Stadium des Tochtersternes sich befinden, liegen ganz parallel zu der Implantationsmembran.

Fall 4. Walnußgroßes spitzes Kondylom, aus den äußeren Genitalien einer Frau herührend. Durch senkrechte Schnittführung ergibt sich folgendes mikroskopisches Resultat: Die ganze Geschwulst ist aus papillären Wucherungen zusammengesetzt, die, von einer breiten bindegewebigen Basis ausgehend, ziemlich parallel zueinander gerichtet sind. Jede Papille teilt sich dann weiter in seitliche papilläre Äste, die teils senkrecht, teils in spitzem Winkel zu der Hauptpapille stehen. Jede papilläre Wucherung besteht aus einem dünnen bindegewebigen Stiel, auf dem eine breite epitheliale Schicht aufliegt. Die Epithelmassen umhüllen nicht nur jede einzelne Papille, sondern füllen ziemlich den ganzen zwischen den einzelnen Bindegewebssprossen vorhandenen Raum aus. Die unterste Epithelschicht, die ganz scharf von dem Bindegewebe getrennt ist, besteht meistens aus den üblichen Zylinderzellen, während diese an anderen Stellen unregelmäßige Gestalt haben. Das Stratum spinosum ist sehr dick, die obersten Zellen sind ganz platt, jedoch ist eine Kornealschicht nicht zu sehen. In den einzelnen Papillen befinden sich weite Blutgefäße und Stellen mit ziemlich starker kleinzelliger und leukozytärer Infiltration. Die Leukozyten sind auch reichlich zwischen den Epithelzellen eingeschoben. In der Epithelschicht sieht man ab und zu Mitosen, die meistens in der untersten Epithellage sich befinden. Einige der Mitosen sind so gelagert, daß die Achse ihrer Spindel senkrecht zu der bindegewebigen Basalschicht gerichtet ist. Zwischen ihnen befindet sich eine ganze Reihe von Mitosen, die mit der Achse der Spindel parallel oder im spitzen Winkel mit der Basalschicht gelagert sind. Die Zählung von 72 Mitosen hat folgendes Ergebnis gehabt. Mitosen mit der Achse ihrer Spindel senkrecht zu der unterliegenden Stützmembran 27. Mitosen mit entgegengesetzter Richtung 45.

Fall 5. Ein Stück Haut, auf der zahlreiche spitze Kondylome aufsitzen. Mikroskopisch sieht man, daß die ganze blumenkohlartige Geschwulst aus vielfach verzweigten Papillen besteht,

die aus dünnen bindegewebigen Stielen zusammengesetzt sind. Auf diesen liegen dicke Epithelschichten. Das Epithel besteht in den untersten Schichten aus stark gefärbten Zylinderzellen, dann folgen dicke Schichten von Stachelzellen. Verhornung ist nicht vorhanden. In den untersten Schichten sind Zellen in den verschiedenen Stadien der Karyokinese zu sehen. Die Richtung der karyokinetischen Figuren ist auch bei diesem Falle verschieden. Einige davon stehen mit der Achse ihrer Spindel senkrecht zu der Basalmembran, während andere ganz unregelmäßig gelagert sind.

Bemerkenswert ist bei diesem Falle die große Zahl der Mitosen, die mit ihrer Achse parallel zu der Grenzmembran stehen. Diese so gerichteten Mitosen liegen meist in der ganz untersten Epithelschicht, dicht an die bindegewebige Stützmembran angrenzend.

Bei diesem Falle wurden 50 Mitosen gezählt: von diesen waren 23 Mitosen mit der Achse ihrer Spindel senkrecht zu der unterliegenden Stützmembran und 27 mit entgegengesetzter Richtung.

Fall 6. Kleines blumenkohlartiges spitzes Kondylom, das aus fünf größeren papillären Neubildungen zusammengesetzt ist. Jede größere papilläre Wucherung ist vielfach verzweigt und besteht aus einem bindegewebigen Stiel, auf dem dicke Epithelschichten liegen. Diese bestehen aus dem Stratum cylindricum, aus einem dicken Stratum spinosum und aus einem ganz dünnen Stratum corneum. An den Epithelschichten bemerkt man überall Mitosen, besonders zahlreich in den untersten Zylinderzellen. Was die Richtung der Mitosen anbetrifft, ist folgendes auszuführen. Bei diesem Fall ist auch die Richtung der mitotischen Spindel den früheren Fällen entsprechend. Die größte Zahl davon liegt mit der Achse ihrer Spindel parallel zu der bindegewebigen Stützmembran, während die Minderzahl senkrecht zu der Stützmembran steht. Viele von den beobachteten Mitosen bilden außerdem mit ihrer Achse einen Winkel mit der unterliegenden bindegewebigen Membran. Die erst erwähnten Mitosen sind meist an den unterstegelegenen Zellen dicht an das Bindegewebe gelagert. An den bindegewebigen Papillen sind auch vereinzelte in den Bindegewebszellen befindliche Mitosen zu sehen. Außerdem überall kleinzellige Infiltration, aus Lymphozyten, Leukozyten und Plasmazellen bestehend.

Wie man aus den oben angeführten Protokollen ersieht, sind bei jedem gutartigen Epitheliom meist zahlreiche Mitosen nachzuweisen. Diese liegen vorwiegend in den untersten Zylinderzellen und ziemlich spärlich und vereinzelt in der Stachelzellenschicht.

Wenn man die Richtung der karyokinetischen Figuren näher betrachtet, so sieht man, daß bei allen untersuchten Fällen die Mitosen nie eine ständige und regelmäßige Richtung haben. Einige davon stehen in der Tat mit der Achse ihrer Spindel senkrecht zu der unterliegenden bindegewebigen Stützmembran, ein großer Teil davon ist aber ganz verschieden gerichtet. Viele sind mit der Achse ihrer Spindel parallel, andere stehen im Winkel mit der Implantationsmembran usw.

An dem ersten untersuchten Falle von gutartigem papillären Epitheliom war nur der kleinere Teil der aufgezählten Mitosen mit der Achse ihrer Spindel senkrecht gerichtet, während der weit größere Teil ganz entgegengesetzte Richtungen innehatte. Von 120 Mitosen sind wohl nur 53 nach der zentrifugalen Richtung gelagert, während 67 ganz verschieden verlaufen. Ebenso tritt dasselbe Resultat bei den anderen papillären Epitheliomen sowie bei den spitzen Kondylomen zutage. Von allen untersuchten Fällen war immer mindestens die Hälfte der beobachteten und aufgezählten Mitosen, die ihre Spindel parallel in bezug auf die Implantationsmembran hatten.

Wenn man diese Ergebnisse berücksichtigt, so kommt man wohl zu dem Resultat, daß unsere Untersuchungen in bezug auf die gutartigen Epitheliome im Gegensatz stehen zu den oben erwähnten Untersuchungen von Fabre-Domergue. Während nämlich der französische Autor in seinen Fällen eine ständige und regelmäßige Richtung der Mitosen im Sinne des zentrifugalen Wachstums gesehen hat, haben wir im Gegenteil meistens eine vollständige Variierung in der Richtung gefunden. Das ist um so wichtiger und interessanter, als Fabre-Domergue gerade dieses verschiedenartige Verhalten der Mitosen, die er als Desorientierung angeführt hat, nur bei den bösartigen Epitheliomen beobachtet hat und dieses Merkmal auch als Unterscheidungsmittel zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten aufstellte. Man könnte vielleicht einwenden, daß bei meinen untersuchten Fällen die Neubildungen zwar gutartig schienen, aber es wäre nicht ausgeschlossen, daß doch an einigen Stellen ein Tiefenwachstum, ein Krebsigwerden der Epithelien schon angefangen hätte, und auf diese Umwandlung wäre wohl die verschiedene Richtung der Mitosen zurückzuführen. Dies aber ist schon von vornherein aus folgenden Gründen zurückzuweisen: Ich habe meine Fälle, wenn nicht gerade in lückenlose Serienschritte zerlegt, so doch in jedem Falle immer über 50 Schnitte aufgefangen, wobei ich auf das genaueste Verhalten der Neubildung geachtet habe. Aber wenn auch diese Hypothese noch für die ersten drei untersuchten papillären Epitheliome heranzuziehen wäre, wie könnte man diese Verschiedenheit der Resultate bei den entzündlichen spitzen Kondylomen erklären? Wenn diese auch ihrer Struktur nach unter die früher Papillome und später Akanthome genannten Tumoren eingereiht werden müssen, so werden sie wohl von allen Pathologen übereinstimmend als ganz gutartige Gebilde, die fast nie zu Karzinomen werden, angesehen ¹⁾. Auch bei diesen exquisit gutartigen Neubildungen war dennoch immer, wie bei den übrigen gutartigen Epitheliomen, ein ganz verschiedenes Verhalten der Richtung der Mitosen wahrzunehmen. Aus allen diesen Befunden muß ich wohl zu dem Resultat kommen, daß bei den ganz gutartigen papillären Epitheliomen die Mitosen nicht immer eine ständige Richtung haben, wie Fabre-Domergue annimmt, sondern daß sie trotz der Gutartigkeit des Tumors alle möglichen Richtungen haben können. Besser als jede Beschreibung zeigt uns das Bild der beigegebenen Tafel, das aus dem ersten beschriebenen Falle stammt, diese Richtung. Bei diesem Falle sieht man die scharfe Abgrenzung der bindegewebigen Stöcke und des darauf liegenden Epithels, welche die Gutartigkeit des Tumors deutlich zeigt. Überall die normale Anordnung und das exzessive, aber überall homöotope Wachstum des Epithels. Im vorliegenden Bilde sind im ganzen zehn Mitosen zu sehen, deren Richtung deutlich sichtbar ist, und von denen nur zwei die Richtung, die von Fabre-Domergue für die gutartigen Epitheliome als Regel angegeben worden ist,

¹⁾ Einen seltenen Fall von spitzem Kondylom hat Kaufmann beobachtet, bei welchem nach mehrmaliger Extirpation immer ein Rezidiv eintrat, bis endlich an derselben Stelle ein papillärer Krebs sich entwickelte.

haben, während die anderen acht ganz entgegengesetzte Richtungen zeigen. Ich könnte auch bei allen vor mir untersuchten spitzen Kondylomen ganz übereinstimmende Bilder zeigen, habe aber vorgezogen, die Mitosen bei diesem Falle zur Darstellung zu bringen, da dabei die in einem Gesichtsfelde vorhandenen Mitosen sehr zahlreich und deutlich hervortraten.

Ich möchte außerdem das zeitweise Auffinden von multipolären Mitosen erwähnen. In dem vorliegende Bilde ist bei *d* auch eine tripolare Mitose zu sehen, das Vorkommen von solchen chromosomreichen Mitosen, das auch von anderen Autoren konstatiert worden ist, weist wahrscheinlich auf ein schnelles und überstürztes Wachstum des Tumors hin, hat aber mit der Natur und der Art der Geschwulst nichts zu tun. Es entsteht nun die wichtige Frage, wie man dieses Verhalten der Mitosen bei den gutartigen papillären Epitheliomen erklären könnte und welche Rolle sie bei der Histogenese und dem Wachstum dieser Neubildungen spielen? Ist dieses Abweichen der Richtung der Mitosen von der Norm ein harmloser Vorgang, oder ist es bei der Bildung dieser Epitheliome von Bedeutung? Meines Erachtens ist dieses Verhalten sehr wichtig und unentbehrlich für die histologische Genese dieser Geschwülste. Wenn die Mitosen bei der Bildung dieser Tumoren ihre normale zentrifugale Richtung behalten hätten, so wäre das Zustandekommen und bei einem schon vorhandenen papillären Epitheliom das weitere Wachstum unmöglich. Es könnte wohl durch schnelles überstürztes Wachstum eine Vermehrung der Epithelschichten entstehen, also eine einfache Hornbildung, aber nie eine papilläre Wucherung, welche die Vergrößerung der Gesamtfläche des epithelialen Überzuges an der bestimmten Stelle, wo die Neubildung entstehen soll, voraussetzt. Wenn die Mitosen immer nach der zentrifugalen Richtung wachsen, so wäre diese Verlängerung und Verdickung der papillären Bildungen unmöglich gewesen. Um aber dieses notwendige Flächenwachstum herbeizuführen, müssen unbedingt die Epithelzellen nicht nur zentrifugal, sondern auch seitlich wachsen. Aus diesem Grunde müssen die Mitosen, welche dieses Flächenwachstum übernommen haben, ihre zentrifugale Richtung einbüßen und statt eine senkrechte, eine seitliche Lage, nämlich mit der Achse ihrer Spindel parallel zu der Stützmembran liegend, annehmen.

Aus dem oben Gesagten folgt, daß bei schnell wachsenden papillären Epitheliomen eine große Zahl von Basalmitosen ihre senkrechte Lage zu der bindegewebigen Stützmembran verändern müssen und eine seitliche Stellung annehmen, da hier das Flächenwachstum die Hauptrolle spielt. Im Gegenteil müssen bei langsam wachsenden oder stationär bleibenden gutartigen Epitheliomen verhältnismäßig viel mehr normalgerichtete Mitosen auftreten, da hier mehr das zentrifugale Wachstum, also die einfache Erneuerung der Epithelschichten ohne besondere Vergrößerung der Epithelfläche, stattfindet. Also muß bei der Beurteilung des Wachstumsvermögens eines gutartigen Epithelioms nicht nur die Zahl der Mitosen beachtet werden. Es könnten wohl Mitosen, und zwar zahlreiche, auftreten und trotzdem der Tumor langsam wachsen oder stationär bleiben, und

dies wäre der Fall, wenn der größte Teil der gesehenen Mitosen mit ihren Spindeln senkrecht zu der unterliegenden Stützmembran stände. Einzig und allein entscheidet für das schnelle Wachstum des Tumors unter Zunahme der Papillen nur die große Zahl der mitotischen Spindeln, die ihre senkrechte Richtung verloren haben und seitlich, das heißt mit ihrer Achse parallel zu der unterliegenden Kutis stehen, und wenn man den Ausdruck des französischen Forschers brauchen will, entscheidet nur die Zahl der Mitosen, die ihre normale zentrifugale Orientierung verloren haben.

Nach dieser Überlegung steht also der Grad der Desorientierung der Mitosen bei den papillären Epitheliomen nicht in direktem Verhältnis zu dem Grad der Bösartigkeit, sondern nur zu dem Grad des Wachstumsvermögens des gutartigen Epithelioms. Sehr schön und deutlich treten alle diese Verhältnisse in dem beigegebenen Bilde hervor, wo an den längs- und quergeschnittenen Papillen zahlreiche basalliegende Quermitosen vorhanden sind. Bei der längsgeschnittenen Papille haben sie selbstverständlich den Zweck des Längenwachstums derselben, während die an den quergeschnittenen Papillen vorhandenen Quermitosen den Zweck des seitlichen Wachstums, also des Dickerwerdens der Papille haben. Im allgemeinen ist bei der Beurteilung der Richtung jeder Mitose folgendes zu bemerken. Bei den längsgeschnittenen Papillen sind die Mitosen, welche das Längerwerden bewirken, entweder als dünne Stäbchen (seitlich gesehene Muttersterne), die senkrecht zu der unterliegenden Kutis stehen, oder als deutliche Doppelsterne, deren Achse parallel zu der Stützmembran stehen. Die Mitosen, welche das Dickerwerden der Papillen herbeiführen, sind bei dieser Schnittführung immer als rundliche (von oben gesehene) Muttersterne zu sehen. Das Umgekehrte geschieht bei quergeschnittenen Papillen. Die Mitosen, welche das Längerwerden bewirken, sehen aus als rundliche deutliche Muttersterne, während die Mitosen, die das Dickerwerden der Papillen herbeiführen, entweder als dünne, senkrecht zu der Kutis stehende Scheiben (seitlich gesehene Muttersterne) erscheinen oder als deutliche Tochtersterne mit der Achse ihrer Spindel parallel zu der unterliegenden Stützmembran. Die Mitosen, welche das zentrifugale Wachstum bedingen, sehen bei den längs- und quergeschnittenen Papillen immer gleich aus. Nämlich entweder als seitlich gesehene Muttersterne oder als Doppelsterne, immer aber mit der Achse ihrer Spindel senkrecht zu der unterliegenden Kutis. Fast alle diese Richtungen sind im vorliegenden Präparat zu erkennen. Wir können also sehr gut bei einem gegebenen Falle, wenn wir die Richtung der Mitosen genau bestimmen, nicht nur entscheiden, ob dieses gutartige Epitheliom schnell wächst oder stationär bleibt, sondern auch bei jeder einzelnen Papille wahrnehmen, ob sie im Begriff ist länger zu werden oder seitlich zu wachsen (Dickerwerden). Die Veränderung der zentrifugalen Richtung der Mitosen spielt höchstwahrscheinlich nicht nur eine wichtige Rolle bei dem Wachstum der papillären Epitheliome, sondern auch bei der Bildung der seitlichen Verästelungen. Ich habe nämlich manchmal gesehen, daß gerade an den Stellen, wo kleine Ausbuchtungen des bindegewebigen Stieles in die

Epithelschicht hinein die Bildung von seitlichen Papillen andeuteten, regelmäßig parallel zu der Kutis liegende mitotische Spindel auftraten. Man kann wohl denken, daß, wenn an einer bestimmten Stelle des Stratum cylindricum einer schon vorhandenen papillären Wucherung die Zellen seitlich sich vermehren, an dieser Stelle infolge der lokalen Flächenvergrößerung des Epithels eine kleine Wölbung oder Sprossung der Zylinderzellenschicht nach außen erfolgen wird, die eine Entspannung an dieser Stelle mit sich bringt. An dieser epithelialen Wölbung kann nachträglich das Bindegewebe infolge dieser Lockerung des Druckes hineinwachsen. In dem abgebildeten Präparat sind an der längsgeschnittenen Papille zwei solche Andeutungen von seitlichen Verästelungen zu bemerken, wo gerade an der betreffenden Stelle Quermitosen zu sehen sind. Diese zwei Ausbuchtungen sind nicht etwa große Verästelungen, deren Basis nur in den dargestellten Schnitt hineingeraten ist, sondern beginnende, aber vollständige Papillen, da auch an den folgenden Schnitten immer dasselbe Bild zum Vorschein kam.

Diese Ansicht von der primären Sprossung des Epithels bei papillären Epitheliomen ist übrigens von den meisten Autoren angenommen worden, da schon seit langem bei pathologischen Wucherungen beobachtet wurde, daß zuerst Epithelsprossen entstehen, in die dann sekundär Bindegewebssprossen hineinwachsen. Orth hat sogar vor vielen Jahren bei der normalen Entwicklung der Plazentarzotten diesen Vorgang genau verfolgt. Denn wo eine neue Plazentarzotte entstehen sollte, da trat zuerst eine Vermehrung des Chorionepithels auf, die in Form einer Knospe an der Oberfläche der ursprünglichen Zotte saß, in deren Mitte später das Bindegewebe wuchs und den definitiven Stiel bildete. Und gerade wo die seitlichen Knospen entstanden, da waren auch immer parallel liegende mitotische Spindeln wahrzunehmen, die augenscheinlich mit der Knospenbildung in unmittelbarem Zusammenhang standen. Dieses Maßgebende des Epithels tritt auch aus dem oben beschriebenen Bau dieser Bildungen zutage. Der epitheliale Anteil ist mächtig entwickelt, während das Bindegewebe nur wenig ausgebildet ist, und meist nur dünne Stöcke bildet. Während im Bindegewebe nur wenig Mitosen vorkommen, sind sie im Epithelgewebe ständig und sogar meist zahlreich vorhanden. Zieht man außerdem die große Bedeutung, welche der Richtung der Mitosen bei der Bildung und dem weiteren Wachstum dieser Geschwülste zukommt, in Betracht, so muß man doch anerkennen, daß bei diesen Neubildungen der epitheliale Teil die Hauptsache ist. Das Epithel ist bei der Bildung und bei dem weiteren Wachstum maßgebend, während das Bindegewebe bloß als Stütze des wachsenden Epithels dient und dieselbe Rolle bei der Zusammensetzung dieser Geschwülste spielt, wie das bindegewebige Stroma bei der Zusammensetzung der Krebse. Wenn wir jetzt unsere Befunde kurz zusammenfassen, so ergibt sich folgendes.

1. Bei den gutartigen papillären Epitheliomen sowie spitzen Kondylomen treten immer mehr oder weniger zahlreiche Mitosen auf.

Der größte Teil der Mitosen tritt ferner immer in der untersten Zylinderzellenschicht, der kleinere Teil im Stratum spinosum auf.

2. Die Wachstumsrichtung der mitotischen Spindeln ist nie eine konstante und regelmäßige. Ein Teil davon steht mit ihrer Achse senkrecht zu der unterliegenden Stützmembran, während ein ebenso großer Teil ganz entgegengesetzte Richtungen aufweist. Bei diesen letzteren steht die Achse der mitotischen Spindeln entweder parallel oder bildet einen Winkel mit der unterliegenden Stützmembran.

3. Die von Fabre-Domergue hervorgehobene Bedeutung der desorientierten Mitosen für die Krebsentstehung kann nicht anerkannt werden, da, wie wir gesehen haben, solche Mitosen in großer Zahl bei ganz gutartigen epithelialen Neubildungen, die fast nie zu Karzinomen werden, ständig auftreten.

4. Die verschiedene Richtung der mitotischen Spindeln bei den gutartigen Epitheliomen ist mit den Wachstumsbedingungen dieser Geschwülste eng verknüpft.

L i t e r a t u r.

1. Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. — 2. Cornil, Sur le procédé de division indirecte des noyaux et des cellules epitheliales dans les tumeurs. Arch. de phys. 1886. — 3. Ehrmann und Fick, Histopathologie der Haut. Wien 1906. — 4. Fabre-Domergue, Les Cancers epitheliaux. Paris 1898. — 5. Herxheimer und Reinke, Erg. der all. Path. und path. Anatomie. 1910. — 6. Kaufmann, Lehrbuch der speziellen pathol. Anatomie. Berlin 1907. — 7. Menetrier, Le Cancer. Paris 1909. — 7. Orth, Das Wachstum der Placenta foetalis und Bolls Prinzip des Wachstums. Zeitsch. f. Geb. u. Gynäk. 1877. — 9. Unna, Die Histopathologie der Haut. Berlin 1894.

Erklärung der Abbildung auf Taf. III, Fig. 4.

- a) Eine längs- und drei querschnittene Papillen eines gutartigen papillären Epithelioms.
- b) Mitosen, die mit der Achse ihrer Spindel parallel zu der Kutis stehen.
- c) Mitosen, die mit der Achse ihrer Spindel senkrecht zu der Kutis stehen.
- d) Eine tripolare Mitose (Hämalaun).

VII.

Über Magenveränderungen bei perniziöser Anämie.

(Aus dem Pathologischen Institut der städtischen Krankenanstalt Lindenburg-Köln.)

Von

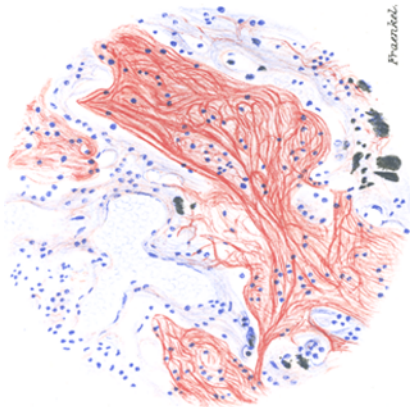
Sophie Herzberg.

(Hierzu 3 Textfiguren.)

Dem zuerst 1872 von Biermer¹⁾ beschriebenen Krankheitsbilde der perniziösen Anämie wandte sich seit dieser Zeit in immer steigendem Maße die Aufmerksamkeit der Mediziner zu. Schon Biermer war das zeitlich und lokal

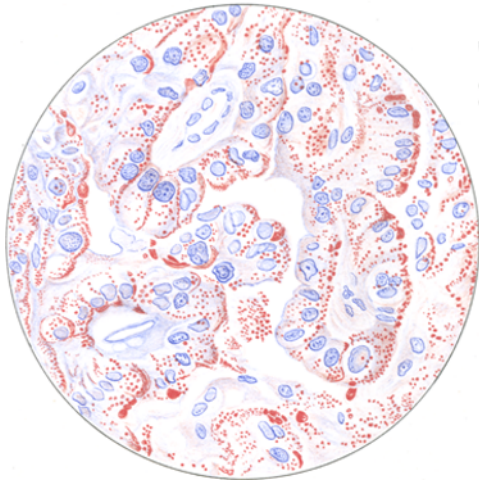
¹⁾ Zit. nach Ehrlich-Lazarus. Anämie II.

Fig. 1.

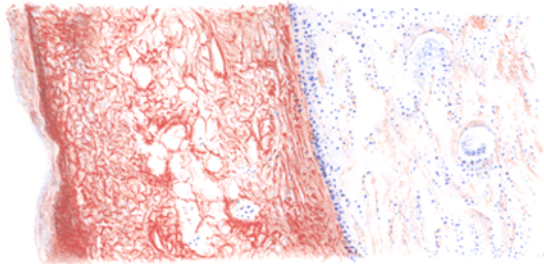


Frankel.

Fig. 3.



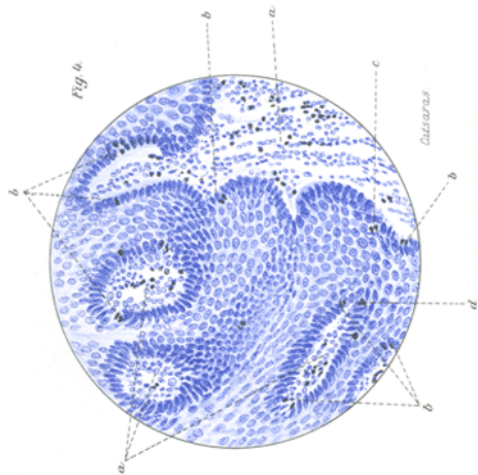
Dr. Bismarck.



Frankel.

Fig. 2.

Fig. 4.



Colliard.