

nenen Eindrücke mit realistischem Pinsel. Phantastik beherrscht das ganze Gemälde, Phantastik seine einzelnen Figuren, deren Einzelheiten dagegen den Stempel erstaunlicher Naturtreue tragen; und dieses Gepräge bietet auch unsere Figur. Sie kann als eine Art figürlichen Kompendiums der Seuchen der damaligen Zeit aufgefaßt werden und verdient trotz aller Phantastik des Ganzen wegen der erstaunlichen Realistik im einzelnen, welche durch die Farbentechnik unserer modernen Atlanten der Hautkrankheiten nicht in den Schatten gestellt wird, lebhaftes medizinisches Interesse.

---

## II.

### Amöboide Bewegungen von Krebszellen als ein Faktor des invasiven und metastatischen Wachstums maligner Tumoren.

(Aus dem Pathologischen Institute der Columbia University, New York City, Vereinigte Staaten.)

Von

Frederick M. Hanes und Robert R. Lambert.

(Hierzu 4 Textfiguren.)

Im Laufe unserer Untersuchungen über das Wachstum *in vitro* transplantabler Tumoren von Ratten und Mäusen haben wir ganz konstant gewisse Phänomene beobachtet, die, wie wir glauben, einen wichtigen Einfluß auf die Frage des invasiven und metastatischen Wachstums maligner Tumoren haben. Unsere Beobachtungen beziehen sich insbesondere auf den exakten Vorgang, wie die Tumorzellen umgebende Gewebe, Lymph- und Blutgefäße durchdringen und sich metastatisch an entfernten Stellen des Körpers ansiedeln. Diese Vorgänge werden gewöhnlich als die Folgen des „Tumorwachstums“ erklärt. Aber der Ausdruck „Wachstum“ ist ein sehr umfassender und ist nicht imstande, eine genaue Vorstellung von dem Prozeß zu geben, durch welchen Tumorzellen umgebende Gewebe durchdringen und örtlich entfernte Metastasen bilden. Unserer Meinung nach kann man genauer sein und sagen, daß die Tumorzellen die umgebenden Gewebe mittels unabhängiger, amöboider Bewegung durchdringen. In der vorliegenden Arbeit werden wir den Beweis erbringen, der uns zu diesem Schluß geführt hat.

Carroll<sup>1</sup> hat als Erster im Jahre 1872, in Bd. 55 dieser Zeitschrift, unabhängige Bewegung von Tumorzellen beschrieben. Seine Beschreibung lautet:

„Ich benutzte in Gemeinschaft mit Prof. Waldeyer die mir auf der Fischer'schen Klinik freundlichst dargebotene Gelegenheit, noch lebenswarme frisch extirpierte Neubildungen auf die spontane Bewegungsfähigkeit ihrer zelligen Elemente zu untersuchen. Die spontane Bewegungsfähigkeit der Zellen, namentlich rasch wachsender Neubildungen, kann einigermaßen mit Sicherheit vorausgesetzt werden, da es sich hier um junge, gewissermaßen noch embryonale,

zellige Elemente handelt, denen die Beweglichkeit ja fast ausnahmslos zukommt. Die Erbringung des positiven Nachweises schien aber wichtig, namentlich in bezug auf die Lehre von den Geschwulstmetastasen, für welche bewegliche zellige Elemente einer der wichtigsten Faktoren sein müssen.

Wir verfuhren bei der Untersuchung in folgender Weise. Bei der Exstirpation wurde gleich zu Anfang etwas Blut aufgefangen und in einem Reagenzglase gerinnen gelassen. Die austretenden Serumtropfen wurden als Zusatzflüssigkeit benutzt. Kleine mit dem erwärmtten Messer von der auf Körpertemperatur erhaltenen Geschwulst abgeschabte Partikelchen wurden auf dem Stricker-schen erwärmbarer Objekttische bei 40 bis 42° C. untersucht.

In zwei Fällen von Karzinom der Brustdrüse und einem andern von Rundzellensarkom aus der Achselhöhle konnte die spontane Bewegung der zelligen Geschwulstelemente deutlich beobachtet werden. Wir überzeugten uns dabei sorgfältig, daß keine Verwechslung farbloser Blutkörperchen mit den Geschwulstzellen stattfand; farblose Blutkörperchen wurden übrigens auch öfter in den Präparaten in lebhafter Bewegung beobachtet. (Von der Bewegung der Geschwulstzellen konnten sich außerdem noch andere Anwesende: Prof. F is c h e r , Dr. M a a s , Dr. W e i g e r t und Kand. med. B u c h w a l d überzeugen.) Die Zellen verhalten sich ähnlich den amöboiden Körperchen, indem sie nach und nach verschiedene Formen annehmen und kurze Fortsätze aussenden; doch sind ihre Bewegungen viel träger, als die der weißen Blutzellen, wie das ja auch H e l l e r (Untersuchungen über die feineren Vorgänge bei der Entzündung, Erlangen 1869, 4, S. 29, und H. H e i b e r g , Strickers Studien II, 1870) bei der Regeneration von Epithelien fanden. Zur Sicherstellung der Beobachtung wurden die verschiedenen Formen, welche die Zellen nacheinander annahmen, gezeichnet. Auch mußten äußere Einflüsse als etwaige Veranlassungen zu den Bewegungen ausgeschlossen werden.

An mehreren andern Karzinomen konnten wir die Bewegungen nicht mit der erforderlichen sichern Überzeugung konstatieren; auch gelang es uns nicht, eine wirkliche Lokomotion einer Zelle oder Bewegungen von Zellen innerhalb eines größern Zellenhaufens zu beobachten: nur bei vereinzelt liegenden Exemplaren war die Bewegung deutlich.“

**C a r m a l t s** Beobachtungen über Bewegungen von Tumorzellen waren offenbar sehr unzulänglich, weil man eben noch keine brauchbare Methode kannte um wachsende Zellen lange genug beobachten zu können. Im Jahre 1907 gab R. E. H a r r i s o n<sup>2</sup> eine Methode an, die es erlaubte, lebende, wachsende Zellen eine relativ lange Zeit zu beobachten. Er benutzte die koagulierbare Lymphe des dorsalen Lymphsackes des Frosches als Kulturmedium, um embryonale Froschgewebe im hängenden Tropfen zu beobachten.

Die Methode H a r r i s o n s wurde unter seiner Leitung durch B u r r o w s<sup>3</sup> weiter ausgebildet. Dieser benutzte sie zur Untersuchung von Warmblütlergeweben, und im Laufe der letzten zwei Jahre haben C a r r e l und B u r r o w s<sup>4</sup>, L a m b e r t und H a n n e s<sup>5</sup>, L e w i s und L e w i s<sup>6</sup>, O p p e l<sup>7</sup>, und andere dazu beigetragen, die Methode weiter auszugestalten, und haben durch sie viele interessante Resultate erzielt.

Die Anwendung dieser Methode zur Züchtung von Warmblütlergeweben ist erstaunlich einfach. Man läßt das Blut aus einer Arterie oder Vene in paraffinierte Glasröhren, die in Eis stehen, laufen und zentrifugiert diese sodann. Alle Formelelemente werden zu Boden geschleudert und es setzt sich darüber ein klares Plasma ab. Mit einer paraffinierten Pipette bringt man das Plasma in andere kalte paraffinierte Röhren. Wenn man diese auf einer niedrigen Temperatur

hält, kann man das Plasma einige Stunden, ja sogar Tage aufbewahren, das hängt ganz und gar davon ab, von welcher Spezies man das Blut entnommen hat. Von dem zu züchtenden Gewebebettet man ein ganz kleines Stückchen ( $\frac{1}{2}$  bis 1 mm) in einen auf ein Deckglas gebrachten Plasmatropfen ein, dreht diesen schnell über einen ausgeschliffenen Objekträger um und macht das Präparat mittels Vaselin oder Paraffin luftdicht. Dieses bildet dann ein Präparat im hängenden Tropfen. Das Plasma gerinnt sehr schnell, und man bringt nun das Präparat in einen Brutschrank, der  $37^{\circ}\text{C}$  zeigt. Das eingebettete Gewebsstückchen fängt in der Regel nach 6 bis 18 Stunden an zu wachsen.

Man wird nun wohl mit dem Einwand kommen, und gerade diejenigen, die keine persönliche Erfahrung über die Methode haben, werden ihn machen, daß die Bedingungen, unter welche das Gewebe im Experiment gestellt ist, so wesentlich von denjenigen im lebenden Körper abweichen, daß man keine gültigen Schlüsse aus solchen Untersuchungen ziehen könne. Bevor wir daher auf eine ausführliche Beschreibung gewisser Eigentümlichkeiten des Gewebewachstums *in vitro* eingehen, wollen wir einige von den Resultaten überblicken, die von verschiedenen Beobachtern mit dieser Methode erzielt worden sind. Unser einziges wahres Kriterium ist und bleibt der Vergleich solcher Resultate mit den physiologischen Vorgängen im lebenden Körper.

Als erstes Zeichen des Wachstums beobachtet man eine Auswanderung von Zellen aus dem Gewebestückchen in das es umgebende Medium. Weiter unten werden wir dieses Phänomen eingehend besprechen. Diese wandernden Zellen teilen sich sehr rege vermittels Karyokinese. Solche Teilung haben wir verschiedentlich gesehen. Die sich zur Teilung anschickende Zelle rundet sich ab, nach kurzer Zeit trennt sich der zentral gelegene Chromosomenknäuel in zwei kleinere, Knäuel, die nach den Polen der Zelle zu auseinanderrücken. Sehr schnell folgt dann die Teilung der Zelle, und nach kurzer Zeit nehmen die beiden neuen Zellen eine längliche Gestalt an, strecken Pseudopodien aus und sind durch nichts von den Zellen der Umgebung zu unterscheiden. Die Teilung ist eine sehr rege; in einem einzigen Präparat konnte man oft 10 bis 30 Zellen in mitotischer Teilung sehen. Die zellige Proliferation ist in den ersten Tagen am lebhaftesten, doch haben wir nach 30 Tagen noch viele sich teilende Zellen beobachtet. Fixierte und gefärbte Präparate haben diese Observation an den lebenden Zellen auf das schönste bestätigt; in einigen fanden wir über einhundert sich teilende Zellen. Darüber, daß sich die Zellen *in vitro* sehr lebhaft vermehren, besteht also gar kein Zweifel. Kürzlich bestätigte Oppe<sup>17</sup> ausführlich die bisher publizierten Beobachtungen.

Die *in vitro* wachsenden Zellen nehmen aus dem umgebenden Plasma ihre Nahrung auf. Mit fortschreitendem Wachstum füllen sie sich mit Fettropfen an. Wir betrachten dies als einen Beweis aktiver Stoffwechseltätigkeit der Zelle, als eine Fettinfiltration, die sich nach den Bedingungen der Lage der Zelle richtet.

Sicher ist es kein Zeichen ernster Zellschädigung, denn oftmals sahen wir Zellen, die viele Fettropfen enthielten, sich teilen.

In vitro wachsende Gewebszellen zeigten auch sehr schöne Phagozytosen (Textfig. I A). Eisen und Karminpartikelchen wurden eifrig aufgenommen, ab und zu sah man Phagozytose toter Zellen.

Den schlagentesten Beweis für die große Ähnlichkeit der Verhältnisse der „in vitro-Methode“ mit denen im lebenden Körper bekommt man vielleicht, wenn man Stücke des Herzens eines Hühnerembryos in Hühnerplasma züchtet. Der Herzmuskel schlägt 5 bis 15 Tage lang gleich schnell und stark. Burrows hat dies zuerst gezeigt. Auch die Peristaltik von Hühnerdarmstückchen in Hühnerplasma ist eine gleich lebhafte.

McWorter und Whipple züchteten das Hühnerblastoderm in vitro und konnten die Entwicklung des Embryos 31 Stunden lang verfolgen. Indem sie die Embryokulturen in vitro mit gleichen Stadien aus dem Ei verglichen, fanden sie eine einander ganz entsprechende Entwicklung. Dabei benutzten sie die Ausbildung des Nerven- und Kreislaufsystems und das Wachstum der Urwirbel als Maßstab.

Interessante Resultate wurden mittels der „in vitro-Züchtung“ überimpfbarer Ratten- und Mäusetumoren erzielt. Solche Kulturen wuchsen außerordentlich schnell, und wenn man sie nach 10 Tagen herausnahm und Tieren einverlebte, so verursachten sie typische Tumoren. So kann man einen Tumor abwechselnd im Tier und in vitro wachsen lassen. Die Lebensdauer solcher Kulturen kann man dadurch bedeutend verlängern, daß man sie ab und zu in frisches Plasma umbettet. Auf diese Art haben wir sie 40 Tage lang erhalten, und scheinbar stellte dies noch nicht die Grenze ihrer Lebensfähigkeit dar.

Carrel<sup>9</sup> hat auch spezifische Antikörperbildung (Hämolysin) von Zellen aus Meerschweinchenmilz und Knochenmark bei Anwesenheit von Ziegen-Erythrozyten gezeigt.

Aber wir sind ziemlich weit von unserem Hauptthema abgeschweift, um über gewisse Beobachtungen zu berichten, die beweisen sollten, daß man das Gewebswachstum in vitro wirklich mit der Tätigkeit der Gewebszellen im Körper vergleichen kann. Weiterhin werden wir versuchen, einige Befunde beim Tumорwachstum in vitro zu einer Erklärung des Phänomens des infiltrativen Wachstums und der Metastasenbildung maligner Tumoren heranzuziehen. Weiter oben erwähnten wir, daß die erste Veränderung, die man beim Gewebswachstum in vitro gewahrt, in einer Auswanderung von Zellen aus dem Mutterstück in das umgebende Plasma besteht. Diese Wanderung wird hervorgerufen durch amöboide Bewegung. Die Zellen strecken Pseudopodien aus, genau wie die Amöben, und vermittels Einströmens des Zytoplasmas in diese Pseudopodien verändern die Zellen ihre Lage (Textfig. 1).

Dieses Phänomen haben wir zuerst in Kulturen von Mäuse- und Ratten-sarkom<sup>5</sup> studiert und von Anfang an einen deutlichen Unterschied in der Art

der amöboiden Fortbewegung der Sarkom- und Karzinomzellen bemerkt. Die Sarkomzellen wanderten einzeln oder in lockeren Ketten aus und fanden sich zuletzt regellos im Fibrinmaschenwerk des koagulierten Plasmas zerstreut (Textfigur 2). Ganz anders verhielten sich die Karzinomzellen. Diese verblieben in kürzeren und längeren zusammenhängenden Reihen, deren vorrückender freier Rand mannigfache, unregelmäßige Pseudopodien aufwies (Textfig. 4). Die Krebszellenverbände waren oft einreihig und die Grenzen der einzelnen Zellen sehr

undeutlich. Nur selten sah man einzeln sich fortbewegende Krebszellen, wenn auch hier und da sich einige Zellen aus ihrem Verbande gelöst hatten und ins Plasma hinauswanderten (Textfig. 3).

Unserer Erfahrung nach ist der eben beschriebene Typus des Wachstums der Sarkomzellen charakteristisch für die gesamten bindegewebigen Elemente, während der Schichtentypus des Karzinoms den epithelialen Geweben eigentümlich ist. Wir glauben, daß dieser Beweis der Fähigkeit von Sarkom- und Karzinomzellen sich vermittelst unabhängiger amöboider Bewegung fortbewegen zu können für die Erklärung des infiltrativen Wachstums maligner Tumoren von Wert ist.

Wenn man die Grenzen eines infiltrierend wachsenden malignen Tumors absucht, wird

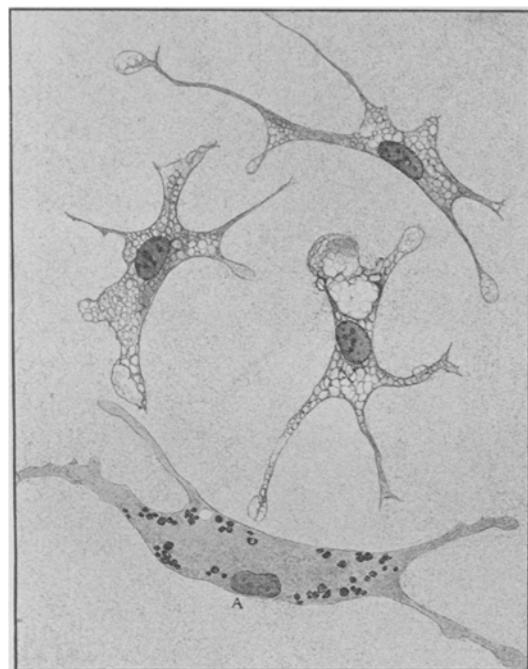


Fig. 1. Mäusesarkomzellen aus einer Kultur von vier Tagen; zahlreiche Pseudopodien sichtbar. Von den vier Zellen enthalten drei Lücken, welche während des Lebens mit Fettröpfchen ausgefüllt waren. Die mit „A“ bezeichnete Zelle enthält phagozytierte Eisenpartikelchen, welche sich nach Perls blau gefärbt haben.

man oft vereinzelte Reihen oder kleine Gruppen von Zellen finden, die tief in die Gewebe der Umgebung eingedrungen sind. Solche isolierte Zellgruppen sind oft ein ganzes Stück vom Muttergewebe entfernt. Um diese Verhältnisse zu erklären, kann man unmöglich an andere mechanische Kräfte als an unabhängige Bewegungsfähigkeit der Tumorzellen selbst denken. In seiner jüngst erschienenen Monographie „Das Karzinom des Menschen“ erwähnt R i b b e r t ausdrücklich diese Annahme als ein Resultat histologischer Studien und das prächtige, illustrierte Kapitel „Die Metastasen“ brachte reichliche Beweise ihrer Richtigkeit. Die Methode der *in vitro*-Züchtung von Geweben gestattet uns leicht

die selbständigen Bewegungen von Tumorzellen zu verfolgen. Wenn nun die Geschwulstzellen schon unter den Bedingungen des Experiments Bewegung zeigen, so ist es doch um so wahrscheinlicher, daß sie diese Eigenschaft im Körper besitzen; denn es ist doch nicht anzunehmen, daß sich eine so wichtige biologische Funktion plötzlich ausbildet und vererbt. Wir glauben, daß die Annahme ge-

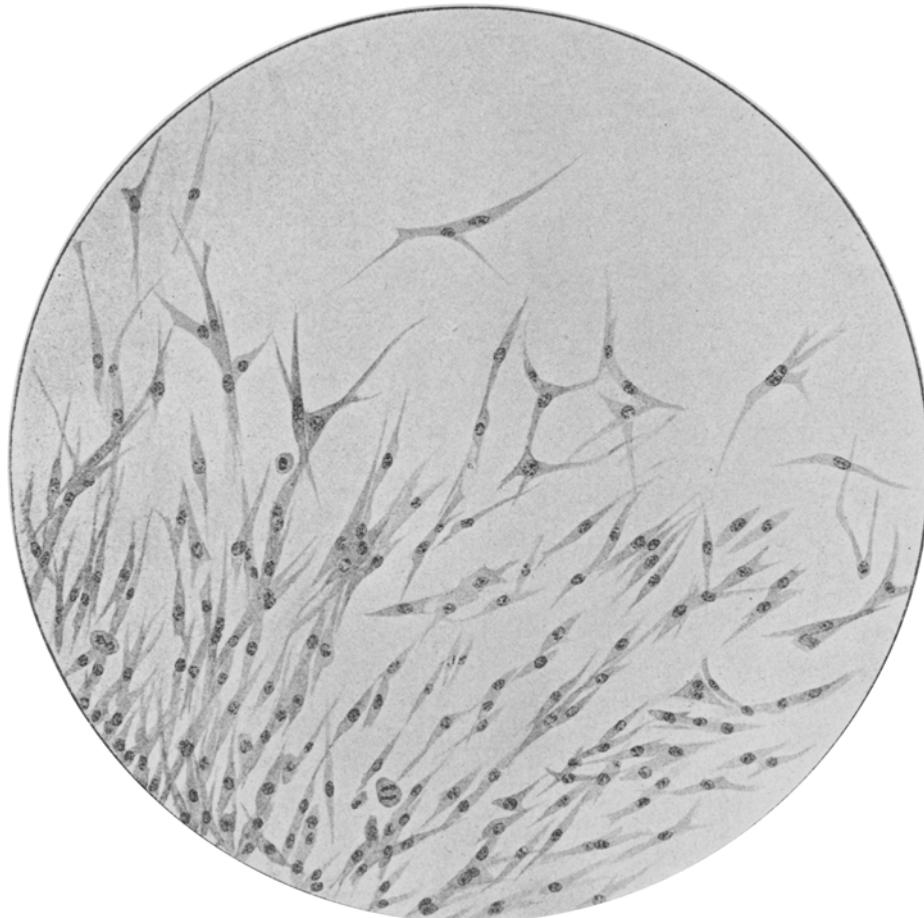


Fig. 2. Rattensarkomkultur, welche den charakteristischen radiären Wachstumstypus zeigt. Die Zellen sind mehr oder weniger im Plasma isoliert. Man sieht zwei mitotische Teilungsfiguren.

rechtfertigt ist, daß amöboide Beweglichkeit eine Eigenschaft der Zellen insgesamt ist, und wir sind weit davon entfernt zu behaupten, die spontane Bewegungsfähigkeit sei etwas den Tumorzellen eigentümliches oder bei ihnen anders Geartetes. Das Bewegungsvermögen normaler Körperzellen wird nirgends besser illustriert als bei dem Prozeß der Wundheilung (Werner<sup>11</sup>). Für die Beantwortung der Frage, wie die Tumorzellen die umgebenden Gewebe durchwandern, ist der Befund unabhängiger Lokomotion bei denselben wertvoll; aber dadurch wird

nicht erklärt, w a r u m die Tumorzellen invasive Tendenzen zeigen, und auf das grundliegende Problem der Malignität der Krebszellen fällt durch diese Beobachtung kein neues Licht.

Zu wiederholten Malen haben wir aktive amöboide Bewegungen von Sarkom- und Karzinomzellen *in vitro* gesehen, und wir glauben, daß diese Beobachtung

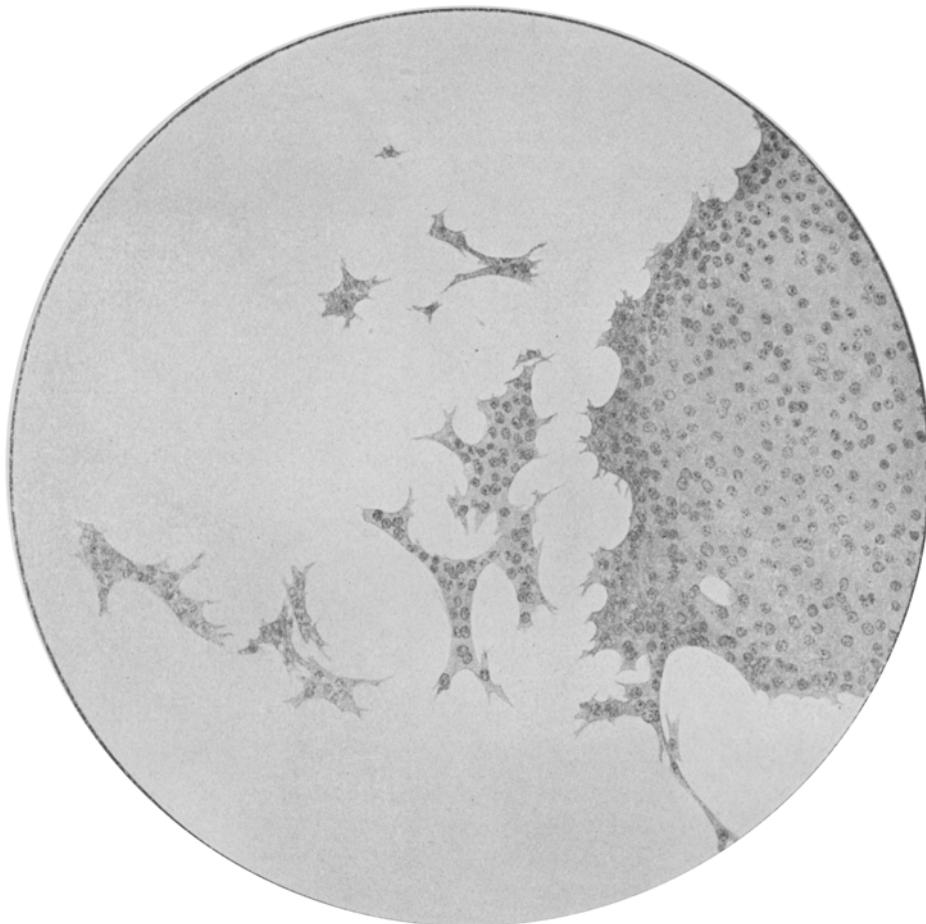


Fig. 3. Rand eines Mäusekarzinomstückchens nach zweitägiger Züchtung *in vitro*. Die Zellen sind geneigt, sich zu größeren oder kleineren Schichten zu gruppieren und, anders wie Sarkomzellen, wandern sie nicht einzeln ins Plasma hinaus. Die peripherischen Zellen zeigen zahlreiche Pseudopodien.

zur Erreichung einer klareren Vorstellung über das invasive und metastatische Tumorgewachstum beitragen kann. Bei der Unterscheidung von Sarkom und Karzinom ist es ein bekanntes Merkmal der Sarkomzellen, daß sie in einem Stromamaschenwerk liegen, welches die einzelnen Zellen mehr oder weniger vollständig von einander trennt, während die Karzinomzellen in Gruppen und Reihen vereint bleiben und auch wachsen. Beim Studium der Textfigg. 2, 3 und 4 kann man

sehen, wie genau das Wachstum dieser Tumoren *in vitro* den im Körper gefundenen Bedingungen entspricht.

Oftmals brechen die Tumorzellen, zweifellos vermittelst amöboider Bewegung, in Lymph- und Blutgefäße ein und ihre weitere Verbreitung wird oft ihrem Transport durch den Lymph- und Blutstrom zugeschrieben. Diese Art von Transport findet sicher statt, wenn das betreffende Gefäß groß ist und kräftig durchströmt wird, jedoch bei kleineren Lymph- und Blutgefäßen mit engen Lumina, die oft durch die Tumorzellen verstopft werden, ist es doch augenscheinlich unmöglich den

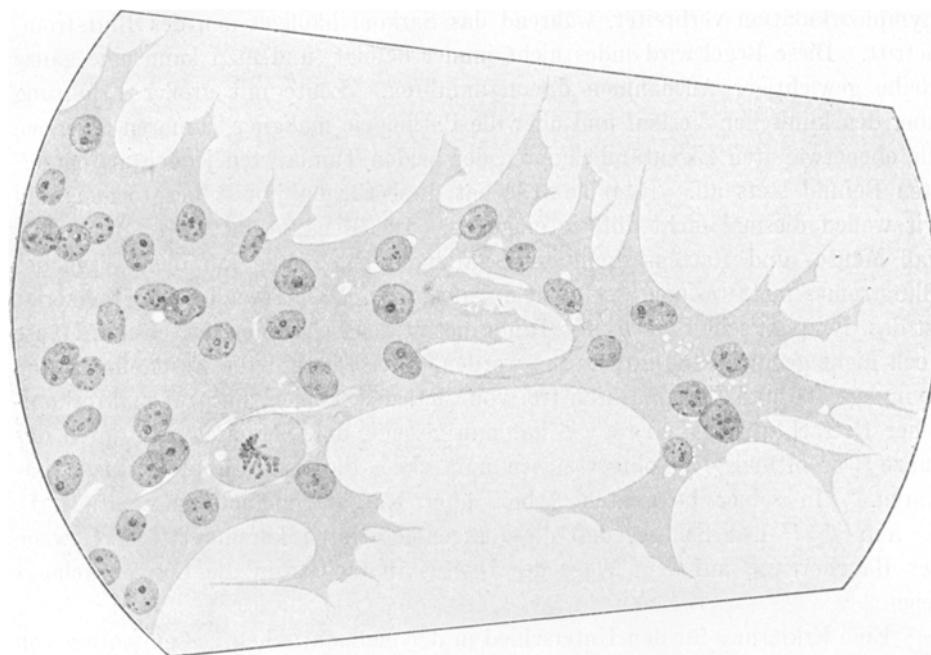


Fig. 4. Bild von demselben Präparat wie Fig. 3 bei stärkerer Vergrößerung, stellt den vorrückenden amöboiden Rand des *in vitro* wachsenden Mäusekarzinoms dar. Eine mitotische Teilungsfigur ist sichtbar.

Sämtliche Präparate sind mit Eisenhämatoxylin gefärbt worden.

Transport der Zellen durch einen Strom zu erklären, der in Wirklichkeit nicht existiert. Unserer Meinung nach stellt die Fähigkeit der Tumorzellen sich durch amöboide Bewegung fortzubewegen eine viel plausiblere Erklärung der Durchwanderung von Lymph- und Blutgefäßen dar. In den *in vitro*-Kulturen klammern sich oftmals Tumorzellen an das Deckglas an und wandern beträchtliche Strecken auf dessen Unterfläche. Auf ganz ähnliche Art stellen wir uns ihre Fortbewegung in den kleinen Lymph- und Blutgefäßen des Körpers dar.

M. B. Schmid<sup>12</sup> hat gezeigt, daß Krebszellenembolien durch Einhüllung in Fibrinablagerungen schnell in thrombotische Massen verwandelt werden. Solch eine kleine in ein Fibrinkoagulum eingebettete Krebszellenkolonie kann gut einem

kleinen in koaguliertem Plasma eingebetteten Krebsstückchen, mit andern Worten einem *in vitro*-Präparat, verglichen werden. Schmid fand, daß einige dieser durch thrombotische Ablagerungen umschlossenen Krebszellenester aktive Proliferation zeigten und den Fibrinwall in einigen Fällen aktiv durchdrangen, um dann aus dem Blutgefäß heraus in das umgebende Gewebe zu wachsen. Vergleicht man Schmidts Beschreibung dieses Prozesses mit dem von uns genannten Verhalten der *in vitro*-Kultur von Krebsstückchen, so muß einem die große Ähnlichkeit dieser beiden Phänomene auffallen.

Schon lange ist es bekannt, daß das Karzinom sich meist auf dem Wege der Lymphzirkulation verbreitet, während das Sarkom häufiger den des Blutstroms betritt. Diese Regel wird indes nicht immer befolgt, und man kann eine ganze Reihe gewichtiger Ausnahmen davon anführen. Leute mit großer Erfahrung über den klinischen Verlauf und über die Pathologie maligner Tumoren erkennen die obenerwähnten Eigentümlichkeiten der beiden Tumorarten jedoch als häufigsten Befund stets an. Rabbert<sup>10</sup> hat diese Fragen jüngst besprochen, und wir wollen diesmal nicht auf sie eingehen. Die Behauptung Goldmanns, daß Mäuse- und Rattensarkom und -karzinom regelmäßig auf dem Wege des Blutstromes metastasieren, ist nicht unanfechtbar. Wie Halland<sup>13</sup> bemerkt, ist das lymphatische System mit Tumormetastasen behafteter Ratten und Mäuse noch nicht genau genug untersucht worden. Meist beruht die Feststellung, daß Lymphgefäß und Lymphdrüsen frei von Metastasen seien, nur auf makroskopischer Betrachtung. Murray<sup>14</sup> hat nun gezeigt, daß Serienschnitte durch das ganze Tier oftmals Lymphmetastasen aufdecken, die makroskopisch unsichtbar waren. In seiner bekannten Arbeit über Karzinommetastasen zieht M. B. Schmidt<sup>12</sup> den Schluß, daß die Lungenmetastasen karzinomatöser Gewebe der Bauchorgane auf dem Wege des Ductus thoracicus in die Lungen gelangt seien.

Eine Erklärung für den Unterschied in der metastatischen Dissemination von Sarkom und Karzinom ist bisher nicht gefunden worden, und wir wollen nicht versuchen, die Frage dogmatisch zu beantworten. Doch haben sich uns einige Ideen aufgedrängt, die vielleicht bei der Lösung dieser Frage nützlich sein könnten.

Wir haben hervor, daß Sarkomzellen ganz charakteristisch als mehr oder weniger isolierte Zellen wandern. In dieser Hinsicht kann man sie mit den Wanderzellen des Blutes vergleichen. Demgegenüber neigen die Karzinomzellen dazu, in ziemlich großen Gruppen zu verharren und nicht einzeln zu wandern. Vom mechanischen Standpunkt aus würde es für einzeln wandernde Zellen leichter erscheinen, den Blutstrom zu erreichen, entweder direkt oder auf dem Wege der Lymphgefäß, als für wandernde Massen zusammenhängender Zellen. Es scheint recht begreiflich, daß einzeln wandernde Sarkomzellen leicht in ein kleines Blutgefäß eindringen können, dessen Wand dem Durchtritt eines Komplexes oder einer Schicht von Krebszellen einen beträchtlichen Widerstand leisten würde.

Sowohl die Sarkom- wie die Karzinomzellen dringen in Lymphgefäß ein;

während aber die regionären Lymphdrüsen bei den Karzinomen fast stets früher oder später von der Geschwulst befallen werden, bleiben diese bei Sarkom oft frei. Wir müssen daher entweder annehmen, daß die Sarkomzellen in den Lymphdrüsen keine ihrem Wachstum günstigen Bedingungen finden, eine Vermutung, die übrigens den Tatsachen nicht entspricht, oder daß sie die Drüsen passieren und schließlich in den Blutkreislauf gelangen. Auf der andern Seite siedeln sich die Karzinomzellen oft in Lymphdrüsen an. Wir wären geneigt zu glauben, daß die Tendenz der Karzinomzellen, in Gruppen und Schichten vereint zu verharren, ihr Steckenbleiben in den Sinus der Lymphdrüsen begünstigt, während die isolierten Sarkomzellen die Drüsen leichter passieren und in den Blutstrom gelangen können.

Die Fähigkeit der Tumorzellen, durch amöboide Bewegung zu wandern, kann vielleicht auch dazu beitragen, die oft ausgehnte Ausbreitung in den serösen Höhlen zu erklären. Es ist sicher, daß solche seröse Aussaaten von Tumorzellen nicht auf dem Wege der Lymphzirkulation stattfinden. Durch histologische Untersuchungen ist als sicher nachgewiesen worden, daß diese Metastasen durch Penetration der Serosa und Wachstum in dem Gewebe der Subserosa entstehen. Dieser Prozeß würde unmöglich erscheinen, wenn die Tumorzellen keine unabhängige Bewegungsfähigkeit besäßen. Auf der andern Seite ist es ganz einleuchtend, daß die Zellen, die die Fähigkeit amöboider Lokomotion besitzen, sich schnell in einer serösen Höhle verbreiten können; dabei werden sie durch die Schwerkraft und die Bewegungen der betreffenden Eingeweide unterstützt; weiter, daß sie sich hier und dort ansiedeln, die Serosa durchdringen und sich zu metastatischen Tumoren auswachsen.

#### L i t e r a t u r.

1. C a r m a l t , Virch. Arch. Bd. 55, 1872, 481. — 2. H a r r i s o n , R. G., Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med., 1906—7, IV, 140, und Journ. Exper. Zool. 1910, IX, 787. — 3. B u r r o w s , M. T., Journ. Exper. Zool., 1911, X, 63. — 4. C a r r e l und B u r r o w s , Journ. Exper. Med., 1911, XIII, 387. — 5. L a m b e r t und H a n n e s , Journ. Exper. Med., 1911, XIII, 495. — 6. L e w i s und L e w i s , Anat. Record, 1911, V, 277. — 7. O p p e l , A l b e r t , Anat. Anzeiger, 1912, XI, 464. — 8. M c W h o r t e r und W h i p p l e , Anat. Record VI, 121, 1912. — 9. C a r r e l , A l e x i s , Journ. Amer. Med. Assn., 1912, LVIII, 477. — 10. R i b b e r t , Das Karzinom des Menschen, 1911, Cohen, Bonn. — 11. W e r n e r , R., Beitr. z. klin. Chir. 1902, XXXIV, 1. — 12. S c h e m i d t , M. B., Die Verbreitungswege der Karzinome, Fischer, Jena, 1903. — 13. H a a - l a n d , Scientific Reports of the Imperial Cancer Research Fund, Nr. 4, 1911. — 14. M u r r a y , Scientific Rep. of the Imp. Canc. Research Fund, No. 3, 1908, 69.