

6. Jochmann und Molbrecht, Über seltene Erkrankungsformen der Bronchien nach Masern und Keuchhusten. Zieglers Beitr. Bd. 36, 1904. — 7. Dürk, Ätiologie und Histologie der Pneumonien im Kindesalter. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 58. — 8. Steinhaus, Masernpneumonien. Zieglers Beitr. Bd. 29. — 9. Hart, Anatomische Untersuchungen über die bei Masern vorkommenden Lungenerkrankungen. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 79. Virch. Arch. Bd. 193. — 10. Hecht, Riesenzellenpneumonie. Zieglers Beitr. Bd. 48. — 11. Ribbert, im Handbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie des Kindesalters, herausgegeben von Brünig und Schwalbe. Wiesbaden 1913. — 12. Vogel, Zur Histologie der Pneumonia fibrosa chron. Zieglers Beitr. Bd. 28. — 13. Galdi, Über einige von den gewöhnlichen abweichenden Pneumonieformen. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 75. — 14. Lange, Über eine eigentümliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 70. — 15. Fränkel, Über Bronchiolitis fibrosa obliterans. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 73. — 16. Edens, Über Bronchiolitis obliterans. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 85. — 17. Klopstock, Über eine eigentümliche Form totaler produktiver interstitieller Pneumonie usw. Virch. Arch. Bd. 192. — 18. Dunin-Karwicka, Über Bronchiolitis obliterans. Virch. Arch. Bd. 210, H. 1. — 19. Friedländer, Atypische Epithelwucherungen. Virch. Arch. Bd. 68. — 20. Murk Jansen, Die mechanische Bedeutung der Bronchien. Mitteil. aus den Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 25, H. 3, 1913. — 21. Koike, Über die elastischen Systeme des Tracheobronchialbaums. Arch. f. Laryngologie u. Rhinologie Bd. 27, H. 2. — 22. Schröder, Studien und Fragen zur Entzündungslehre. Jena 1910. — 23. Löhlein, Die Gesetze der Leukozytentätigkeit bei entzündlichen Prozessen. Jena 1913. — 24. Stöhr, Lehrbuch der Histologie. — 25. Hochheim, Über einige Befunde in den Lungen von Neugeborenen und die Beziehung derselben zur Aspiration von Fruchtwasser. Festschrift für Orth.

XVII.

Über Uterustumoren bei Kaninchen.

(Aus dem Pathologischen Institut in Lausanne.)

Nach hinterlassenen Präparaten und Notizen

von

H. Stilling.

zusammengestellt

von

H. Beitzke.

(Hierzu 6 Textfiguren.)

In seinem Lausanner Pathologischen Institut besaß Heinrich Stilling eine Kaninchenzucht, die ihm das Tiermaterial zu seinen rühmlich bekannten Transplantationsversuchen lieferte. Gelegentlich dieser Versuche fand er im Uterus einzelner Tiere Tumoren, die eine gesonderte Bearbeitung lohnend erscheinen ließen. In seiner zähen, ausdauernden Art, wartete Stilling jahrelang, bis er etwa ein Dutzend dieser seltenen Geschwülste beisammen hatte, und stellte auch eine Reihe von Impfversuchen damit an, um später die Studie als abgeschlossenes Ganze zu veröffentlichen. Sein jäher Tod hat sein Vorhaben vereitelt. Nur einige kurze Mitteilungen gab er gelegentlich eines Vortrages über experimentelle Krebsforschungen in der Waadtländischen Medizinischen Gesellschaft bekannt und demonstrierte dabei einige seiner Tumoren. Im folgenden soll an der Hand

der von Stilling hinterlassenen Präparate sowie seiner diesbezüglichen Aufzeichnungen ein Bild der gewonnenen Resultate gegeben werden ¹⁾).

Es dürfte zweckmäßig sein, zuvor eine kurze Beschreibung des normalen Kaninchenuterus zu geben. Bekanntlich handelt es sich um einen Uterus bicornis duplex. Vor ihrer gemeinsamen Mündung in die Scheide sind die beiden in bezug auf Muskulatur und Lumen völlig getrennten Hörner auf eine Strecke von 1—2 cm äußerlich durch ein straffes Bindegewebe verbunden. Unmittelbar oberhalb dieser Verbindungsstrecke biegen sie in einem Winkel von etwa 60° nach außen um und verlaufen leicht geschlängelt lateral und aufwärts. Die Länge jedes Uterushorns beträgt 5—6 cm, die Dicke ist etwa die eines gewöhnlichen Bleistifts; das Organ ist von weißgelblicher Farbe und mäßig fester Konsistenz. Gegen die nur etwa 2 mm dicken Tuben sind die Uterushörner scharf abgesetzt. Im Inneren weisen die Hörner zahlreiche, meist etwas unregelmäßige und vielfach unterbrochene Längsfalten auf. Mikroskopische Querschnitte zeigen, daß sich über dem Mesometrium in der Regel zwei stark ausgebildete, durch eine tiefe Furche getrennte Falten erheben. Auf der gegenüberliegenden Seite sind die Falten weniger hoch, dafür aber zahlreicher. Bei älteren Tieren findet sich öfter noch eine feine Gliederung der Falten, die dann auf dem mikroskopischen Querschnitt als verästelte Papillen imponieren können. Das Epithel ist einschichtiges Flimmerepithel. Die Drüsen sind tubulär, mit Zylinderepithel ausgekleidet, meist ziemlich dicht gedrängt in die aus lockerem, ziemlich kernarmem Bindegewebe bestehende Submukosa eingelagert. Die letztere enthält auch ein Netz feiner elastischer Fasern, das am Ansatz des Mesometrium etwas dichter ist. Vereinzelt pflegen bei älteren Tieren auch kleine zystische Drüsenerweiterungen vorzukommen. Ein Eintreten der Drüsen in die Muskularis habe ich weder bei völlig normalen Tieren, noch an normalen Teilen tumortragender Uterushörner beobachtet. Die Muskulatur zerfällt in eine innere Ring- und eine äußere Längsschicht. Auch im Mesometrium kommen Bündel glatter Muskelfasern vor, besonders unmittelbar am Ansatz an die Hörner.

Es möge nunmehr die Beschreibung der 13 Beobachtungen folgen. Sie sind (von mir) nach Intensität und Charakter der Geschwulstbildung geordnet. Zwölf der Tiere hat Stilling selbst seziiert und zu allen diesen bis auf eines (Nr. 13) ein Sektionsprotokoll hinterlassen. Ein weiteres, bei meiner Ankunft noch lebendes Tier (Nr. 2), hatte Stilling augenscheinlich bereits in Beobachtung gehabt, da es im Ohr eine Blechmarke trug; leider fanden sich keinerlei Notizen über dies Kaninchen vor. Zu zwei von Stilling seziierten Tieren (Nr. 5 und 6) fehlen die zugehörigen Präparate gänzlich. Von den anderen haben sich teils makroskopische, teils mikroskopische Präparate gefunden, von zwei Fällen (Nr. 1 und 3) beides. Stillings Schnitte sind entweder nach van Gieson oder mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Ich habe von allen noch vorhandenen makroskopischen Präparaten Schnitte angefertigt und sie außer nach den beiden erwähnten Methoden noch mit Karmin und auf elastische Fasern nach Weigert gefärbt. Wo irgend möglich, sind im folgenden Stillings Notizen wörtlich (nur mit Auslassung der Wiederholungen und Ergänzung der Abkürzungen) wiedergegeben. Sie sind überall durch Anführungszeichen kenntlich gemacht.

Fall 1. „Graues Kaninchen, ungefähr 5½ Jahre alt, geworfen Anfang Juni 1902. Operation am 27. Oktober 1902 (Implantation eines Stückchen Vagina in die Milz).

Bei der Sektion am 7. November 1907 findet sich im linken Uterushorn in einer Entfernung von 3 cm von seinem Ursprung aus dem verwachsenen Teile eine kuglige Auftreibung.

¹⁾ Ich möchte auch an dieser Stelle Frau Prof. Stilling herzlich danken für ihre tätige Mithilfe beim Ordnen und Entziffern des wissenschaftlichen Nachlasses ihres Gatten.

Sie erweist sich auf dem Durchschnitt als ein 1 cm im Durchmesser haltender, aus weißlichem, drüsenartigen Gewebe bestehender Tumor, der polypenartig mit breiter Basis von dem antimesometralen Teile des Uterus seinen Ursprung nimmt und das Lumen des Uterushorns auf einen feinen Spalt reduziert. In dem rechten Uterushorn, 5 mm von der Umbiegungsstelle ein analoger, etwas kleinerer Tumor, von 7 mm Durchmesser. Die Oberfläche des Uterus über beiden Tumoren ist glatt. Im Fettgewebe des Ligamentum latum, nur 0,5 cm vom rechten Uterushorn, ein graurötlicher Knoten von 4 mm Durchmesser. Die Geschlechtsorgane sowie die sonstigen Organe (mit Ausnahme der Milz) ohne makroskopische Veränderung.

Mikroskopische Untersuchung. Der Knoten im Ligamentum latum besteht aus Bündeln sich verflechtender großer glatter Muskelfasern.

Großer Uterustumor. Auf dem Durchschnitt nimmt die Basis des Tumors fast den ganzen Umfang des antimesometralen Ausschnitts des Uterus ein. Die Schleimhaut in den freigebliebenen Teilen ist sehr verschmälert und die großen mesometralen Falten fehlen völlig. Der Tumor selbst ist namentlich an seiner Basis noch von Schleimhaut bedeckt und überall vom Epithel derselben bekleidet. Auf der Höhe ist die Schleimhaut stark reduziert, aber es sind noch drüsige Einsenkungen des Epithels wahrzunehmen. Der Tumor hat sich offenbar in einer Schleimhautfalte entwickelt und, größer werdend, die Atrophie der übrigen Falten bedingt. Der Anblick der Uterushöhle ist erheblich geändert, da sie nur einen einfachen halbmondförmigen Spalt darstellt. Die Muskulatur ist an der Basis des Tumors ebenfalls sehr reduziert, namentlich die Ringfaserschicht. Der Tumor selbst hat, wie man schon mit der Lupe erkennt, einen drüsenartigen Bau und besteht aus dichter und lockerer gefügten Abschnitten, je nachdem die Drüsenöffnungen enger oder weiter — resp. zystisch — sind, und je nachdem mehr oder weniger Zwischensubstanz vorhanden ist. Diese ist namentlich in dem in die Uterushöhle hineinragenden Abschnitt der Geschwulst reichlich und wohl auf die Propria zurückzuführen, in die die drüsigen Massen des Teils A vorgedrungen sind.

Teil A, dichter Teil. Die Drüsenlumina sind eng aneinander gelagert, nur mit Mühe ist zwischen den Epithelien hier und da ein langgestreckter schmaler Kern, eine Faser, wahrnehmbar, die eine Art Stützgerüst bilden. Die Lumina sind sehr eng, rundlich oder weiter, zum Teil mit kolloiden Massen gefüllt; man sieht viele anscheinend solide Zellbalken. Die Fasern färben sich nicht nach van Gieson rot, sondern sind grau. Zwischen größeren Drüsenlumina Felder ohne solche, oder mit sehr kleinen, oder ohne Lumina; es hat den Anschein, als ob in einer soliden Zellmasse von Strecke zu Strecke sich Zellen zu drüsenartigen Formationen zusammengestellt hätten. Doch spricht das Vorkommen der schmalen, dunkelgefärbten, offenbar zu Bindegewebszellen gehörigen Kerne gegen diese Auffassung. Die Zellen in den Drüsen sind meist ziemlich niedrig, es sind keine Zellgrenzen sichtbar. Die ovalen oder runden Kerne füllen die Zellen nahezu ganz aus (Höhe der Zellen ungefähr 8 μ). Da, wo die Drüsen deutlich entwickelt sind, handelt es sich um eine einfache Epithelreihe, die auf einer Faser ruht. Die Drüsen sind durch sehr schmale Fasern mit den erwähnten spärlichen Kernen voneinander getrennt. Da, wo die Drüsenlumina etwas weiter sind, sind auch die Scheidewände, auf denen die Epithelien sitzen, etwas breiter. Hier finden sich auch rote Fäserchen (siehe Textfig. 1).

Zystischer Teil. Neben den beschriebenen drüsenartigen Teilen finden sich in bunter Mischung Partien, in denen die Hohlräume zystisch erweitert sind. Offenbar sind die Zysten durch Atrophie der Scheidewände hier und da ineinander übergegangen, so daß Sporne in den Hohlraum hineinragen. Die Räume sind leer oder mit krümeligen Massen erfüllt. An vielen Stellen, in denen die Lumina der Drüsen weit sind, ohne eigentliche zystische Erweiterung darzustellen, zeigen sich papilläre Wucherungen, die in das Innere vorspringen. Es sind einfache oder verzweigte Papillen, die kleinsten nur aus Epithelsprossen bestehend, die größeren einen bindegewebigen Grundstoff enthaltend, der auch nach van Gieson rote Färbung aufweist. Einige Zellen durchziehen den Hohlraum und adhären an der ihrer Basis gegenüberliegenden Wand, einen die Zyste quer durchsetzenden Balken bildend. Die äußerste, in die Uterushöhle vorspringende Abteilung, die

die der Basis gegenüberliegende beschriebene Masse bedeckt, ist reicher an Zwischensubstanz; die drüsenartigen Gebilde liegen infolgedessen weiter auseinander, scheinen hier zu Azinis gruppiert, stellen dort einen erweiterten, unregelmäßig gewundenen langen Drüsenschlauch dar. Die Höhe des Epithels, dieses Teiles des Tumors, beträgt 9—12 μ ; das Epithel des Uterus, das den Tumor überzieht, 15—18 μ , das abgeflachte Epithel, dem Tumor gegenüberliegend, 9 μ .

Die neugebildeten drüsenartigen Bildungen haben zum Teil eine deutliche Membrana propria (in den äußersten Schichten — Drüsen des Uterus?). Ihr Epithelbelag ist meist sehr dunkel wegen der stark gefärbten Kerne, die den größten Teil der Zellen ausfüllen. Die Epithelien sind zylindrisch oder kubisch, höher oder niedriger, je nach der Weite der Kanäle. Vereinzelt finden sich Mitosen. Die Kerne sind meist basalständig, die Zellen schmaler als in Teil A, und das Protoplasma dunkler

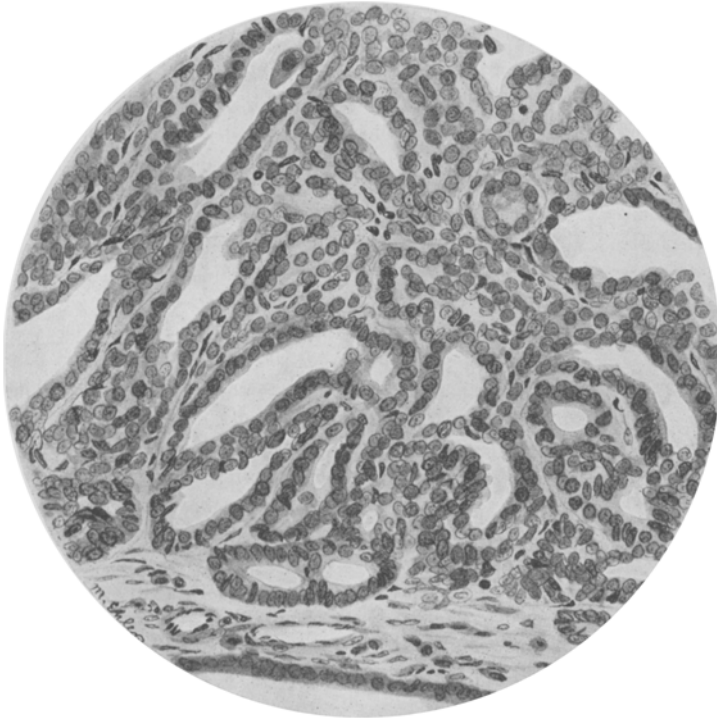


Fig. 1. Adenom. Fall 1. Leitz Obj. 7. Okul. 1.

gefärbt. Dieser Teil zeigt die drüsenartigen Gebilde in ein sehr lockeres, ziemlich gefäßreiches Bindegewebe eingebettet, mit Spindel- oder sternförmigen Zellen und feinen Fasern, die sich von dem dichten Bindegewebe der normalen Propria sehr unterscheiden, auch dadurch, daß die Fasern nicht die rote Farbe nach van Gieson annehmen. Man trifft nur vereinzelt solche an, offenbar Reste des ehemaligen Bindegewebes. An den Seitenteilen des Tumors, nahe der Basis, finden sich noch Reste der ehemaligen Propria — sehr aufgelockert — von dem Tumor, der sehr scharf begrenzt ist, deutlich geschieden.

Die Muskulatur des Uterus ist an der Basis des Tumors verschmälert, sowohl die Ring- wie die Längsfaserschicht, und enthält große Gefäße. Gegen die Muskulatur dringt der Tumor als Ganzes geschlossen vor. Vielfach bildet das intermuskuläre Bindegewebe mit vereinzelt Muskelfasern eine Kapsel um die Geschwulst; an anderen Stellen liegen die drüsenartigen Gebilde direkt den Muskelfasern an. Hier sind die Zellen besonders hoch, groß und hell. Der Tumor ist relativ

arm an Blutgefäßen. Leukozyten sind kaum hier und da zwischen den Zellen sichtbar. Das Epithel des Uterus überzieht den ganzen Tumor überall ohne besondere Veränderung. Die Schleimhaut an den mesometralen Teilen zeigt starke Atrophie. An den inneren und äußeren Teilen ist sie besser erhalten. Die Drüsen weisen einzelne Zysten auf, sind sonst ohne Besonderheiten.“

Fall 2. Großes gelbes Kaninchen. Keine Notizen von Stilling. Getötet und sezirt am 30. November 1912. Die Uterushörner sind bleistift dick, blaßbräunlich. Das linke Horn zeigt 3 cm von der Umbiegungsstelle der Hörner entfernt eine Anschwellung, die konisch beginnt, dann $1\frac{1}{2}$ cm lang eine Dicke von 12–14 mm aufweist, um sich weiterhin bis zum Tubenansatz wieder konisch zuzuspitzen. Die ganze Anschwellung ist reichlich 4 cm lang (alle Maße an dem nach Kaiserling gehärteten Präparat). Die Farbe der Anschwellung ist äußerlich die gleiche wie die der übrigen Teile des Uterus. Auf Querschnitten zeigt sich ein wurstförmiger, das Lumen des dilatierten Hornes fast ganz ausfüllender Tumor von 2,5 cm Länge und bis zu 12 mm Dicke. Die Enden sind etwas stärker abgestumpft als die beschriebene, konisch zulaufende Anschwellung des Uterus. Der Tumor ist an der antimesometralen Seite auf eine Länge von 14 mm an der Wand des Hornes befestigt und läßt am Ansatz des Mesometrium nur einen schmalen Spalt frei. Die Oberfläche des Tumors ist glatt, nur an den beiden abgestumpften Enden finden sich einige kleine narbenähnliche Einziehungen. Unmittelbar gegenüber dem Mesometrium sieht man eine radiäre, längsverlaufende Spalte bis in das Zentrum des Tumors dringend, die seine dem Mesometrium zugekehrte Hälfte in zwei Viertel teilt. Die Farbe des Tumors ist wie die des Uterus blaßbräunlich, nur in der Mitte finden sich auf dem Durchschnitt einige kleine weißgelbliche Fleckchen. Die Konsistenz ist mäßig derb. Die Uteruswand ist an der den Tumor bedeckenden Gegend papierdünn und glatt.

Mikroskopisch zeigt der Tumor einen ganz analogen Bau, wie der vorhergehende, so daß wegen aller Einzelheiten auf jenen verwiesen werden kann. Besonders reichlich sind die dichten Stellen, in denen ein Stroma zwischen den Drüsenbildungen kaum vorhanden zu sein scheint, und in denen auch die Lumina der Drüsen fast auf Null reduziert sind. Andere Teile zeigen verschieden große und verschieden gestaltete Drüsenlumina, meist mit einem hyalinen, mit sauren Anilinfarbstoffen sich leicht färbendem Inhalt, so daß man oft an eine Struma erinnert wird. Die makroskopisch auf dem Durchschnitt erwähnten Fleckchen erweisen sich mikroskopisch als Nekrosen mit starker leukozytärer Infiltration; auch eine Anzahl Drüsenlumina in der Umgebung dieser Herdchen enthalten Leukozyten. An seiner Basis ist der Tumor an den untersuchten Schnitten gegen die Uteruswand scharf abgegrenzt. Die Schleimhaut des Uterus ist infolge der Dilatation durch den Tumor in der betreffenden Gegend stark gedehnt, die Falten alle so gut wie verstrichen, Drüsen nicht sichtbar. Das Epithel bildet eine Lage niedriger, zylindrischer bis kubischer, Flimmerhaare tragender Zellen, die auch die Oberfläche des Tumors überzieht. Nur in dem gegen das Zentrum des Tumors sich einsenkenden Spalt findet sich eine fein gefaltete, papillenträgende Schleimhaut mit schönem, hohem Zylinderepithel und Ansätzen von Drüsenbildungen.

Fall 3. „Weißes Kaninchen von demselben Wurf wie Nr. 1. Am 29. Oktober 1902 war ein Stückchen Vagina in die Milz transplantiert. Das Tier, stets mit einem Männchen gehalten, wird am 19. Oktober 1906 getötet, hat also ein Alter von 4 Jahren 5 Monaten erreicht.

Sektion: Genitalien gut entwickelt. In einer Entfernung von ungefähr 2,5 cm vom Ursprung des linken Uterushorns ein großer Tumor, nahezu kugelig, von 2 cm Durchmesser. Die Oberfläche ist ziemlich glatt, anscheinend noch von der Uterusmuskulatur gebildet. Auf dem Sagittalschnitt zeigt sich, daß der Tumor nur den an das Mesometrium angehefteten Teil des Uterus freigelassen hat; die Uteruswand hat hier eine Dicke von 1 mm. Die Uterushöhle stellt einen ziemlich breiten Spalt (1 mm) dar, der sich von der mesometralen Seite in die unteren vorderen Partien des Tumors an die antimesometrale Seite erstreckt, ohne sie ganz zu erreichen, und den Tumor in eine größere obere und eine kleinere untere Abteilung scheidet. Der Tumor besteht aus weißlichem, drüsenartigem Gewebe, in dem mit bloßem Auge kleine Öffnungen zu sehen sind. Unmittelbar neben diesem (nach der Tube zu) findet sich ein zweiter, ähnlicher, aber viel kleinerer

Tumor, der ebenfalls wesentlich auf der antimesometralen und oberen Seite des Uterus sitzt und den unteren vorderen Teil frei läßt; er ist von dem papierdünnen vorderen Teil des Uterus durch einen Spalt getrennt. Sein Durchmesser ist 7 mm. Schließlich ergeben die sukzessiven Schnitte noch einen dritten, kleinsten Tumor, 5 mm von dem Ende der Verwachsung der Hörner entfernt. Er nimmt seinen Ursprung von der unteren Wand. Das Lumen ist spaltförmig. Die mesometrale Seite und obere Wand ist frei. Der größte Durchmesser des Tumor auf dem Sagittalschnitt beträgt 3 mm.

Mikroskopische Untersuchung: Die Untersuchung des dritten kleinen Tumors zeigt bei Lupenvergrößerung, daß er von einer der beiden großen Schleimhautspalten an der mesometralen Seite des Uterus gebildet wird. Die Schleimhaut des übrigen Teils ist atrophisch. Die Falten sind auch auf der mesometralen Seite sehr klein. An der Basis und seitlich nahe dem Ursprung des Tumors sieht man an der Schleimhaut schmale (rote) Bindegewebsschichten, die in die Propria der Uterusschleimhaut übergehen. Sonst besteht der Tumor im wesentlichen aus Drüsengewebe mit Ausnahme eines fast in der Mitte gelegenen Kernes von Binde substanz, die ziemlich reich an Zellen ist und sich nicht, wie die normale, rot färbt. Das Epithel ist auch da, wo die neugebildeten Drüsen in Massen an die Oberfläche stoßen, überall erhalten, wenn auch auf der Höhe des Tumors stark abgeplattet. In der Geschwulst selbst sind dichtere und lockerer gefügte Teile zu unterscheiden. Die letzteren stellen den größten Abschnitt des Tumors dar. Sie setzen sich aus engeren und weiteren drüsigen Kanälen zusammen, zwischen denen ziemlich zahlreiche, kleinere und größere Blutgefäße verlaufen, die mitunter von spärlichem roten Bindegewebe begleitet sind. Zwischen den Drüsen findet sich an manchen Stellen ein helles fasriges Gerüst, mit kleinen Kernen (pseudoeosinophile Leukozyten und vereinzelte Lymphozyten). Vielfach stoßen die Epithelien benachbarter Drüsen direkt aneinander. Die Epithellage ist einfach, das Epithel ist niedrig; es sind keine Zellgrenzen sichtbar, die runden oder ovalen Kerne füllen die Zellen mehr oder weniger aus. Im Lumen der Drüsen kolloide Massen, abgeplattete und gequollene Zellen. Die größten Lumina sind offenbar aus kleinen durch Atrophie der Scheidewände entstanden. Das helle Bindegewebe hat den Charakter des Schleimgewebes. Es zeigt ein Netz sehr feiner Fäserchen, die mit Kernchen besetzt scheinen; zuweilen finden sich in dem Netz reichlich oder etwas eingebuchtete Kerne. Das Netz enthält Flüssigkeit (?), Blutgefäße kapillären oder venösen Charakters, und einige rote Fäserchen, die sie umgeben.

Von diesen lockeren Abschnitten unterscheiden sich mehr in den peripherischen Teilen des Tumors gelegene, dichter gefügte, durch schmale, Blutgefäße führende Bindegewebssbalken begrenzte, Drüsennazini ähnliche Abschnitte. Auch sie bestehen zum Teil wenigstens aus drüsigen Gebilden; aber die Lumina sind enger als in dem eben besprochenen Abschnitt. Die Kerne der Zellen sind größer und oval, das Protoplasma kaum zu unterscheiden. Neben und zwischen den von feinsten, mitunter roten Bindegewebsfasern und Blutgefäßen geschiedenen drüsigen Kanälen finden sich solide Zellbalken, oft sehr breite Zellmassen, denen gegenüber die Kanäle zurücktreten. Das ganze hat den Anschein einer soliden Zellmasse, in der hier und da drüsige Lumina eingestreut sind. In der Peripherie dieser azinösen Massen sind größere Kanäle mit höherem Zylinderepithel, die den Uterusdrüsen entsprechen. Papilläre Wucherungen finden sich an einzelnen, namentlich den weiteren Drüsen; manche weitere bilden den Übergang zu dem oben beschriebenen locker gefügten Teil des Tumors.“

Großer Tumor: Die Geschwulst zeigt gleichfalls einen drüsigen Bau mit sehr feinem, zartem, stellenweise kaum sichtbarem Stroma. Seine Kerne sind meist spindelig und diffus gefärbt. An den Stellen, wo das Stroma etwas breiter, lichter und mehr schleimähnlich als faserig ist, sind die Kerne oval, blaß, bläschenförmig und zwei- bis dreimal so groß.

Die Epithelien der Drüsenbildungen sind kubisch bis zylindrisch mit großem ovalen, dunkelgefärbtem, fast die ganze Zelle ausfüllendem Kern. Einfache schlauchförmige Drüsengebilde mit rundem oder ovalem Querschnitt sind nur an wenigen Stellen sichtbar. Vielmehr sind die Drüsen durch seitliche Aussackungen und durch papilläre Wucherungen ins Innere des Lumens hinein

zu ziemlich komplizierten Knäueln ausgewachsen, die schon bei Lupenbetrachtung als kleine dichtgedrängte, aber meist wohl voneinander getrennte Knötchen zu sehen sind. Stellenweise sind diese Epithelknäuel so dicht, daß man bei van Gieson- und Hämatoxylineosinfärbung selbst mit Immersion kaum das zarte Stroma darin zu erkennen vermag. Dagegen zeigt eine Färbung auf elastische Fasern, daß die Epithelschläuche überall von einer Membrana propria umgeben sind, die sich violett färbt. Um elastische Fasern handelt es sich augenscheinlich nicht, da in denselben Präparaten die Elasticae der Gefäße einen schwarzblauen Ton annehmen. Nur wenige Drüsenalveolen sind dilatiert und enthalten eine mit sauren Anilinfarbstoffen sich mehr oder weniger lebhaft färbende homogene Masse, mit einzelnen Leukozyten untermischt. Anderwärts bilden Leukozyten und einige Erythrozyten den Drüseninhalt; die meisten Lumina, wo solche vorhanden, sind leer.

An der Basis des Tumors sind Drüsenelemente zwischen die Ringmuskelschicht eingedrungen, haben sie aufgefasert und durch Weiterwuchern stark zersprengt, so daß einzelne Trümmer der Muskularis sich in beträchtlicher Entfernung von der Oberfläche und scheinbar mitten im Tumor vorfinden. Die äußere Längsmuskelschicht wird in den untersuchten Schnitten teilweise auch angegriffen und verdünnt, aber nirgends ganz durchbrochen. Auffallend ist die große Zahl stark erweiterter und gefüllter Gefäße besonders an der Peripherie und in den äußersten Schichten der Geschwulst sowie im Mesometrium.

Fall 4. „Gelbes Kaninchen, geworfen August 1902. Transplantation von einem Stückchen Uterus in die Milz 7. Januar 1903. Mit Männchen gehalten, hat öfters geworfen. Bei einer am 19. Februar 1908 vorgenommenen Laparotomie wird im linken Horn ein Tumor festgestellt. Das Tier stirbt an Lungenemphysem und Bronchialkatarrh am 24. März 1908.

Sektion: Uterus kräftig entwickelt. Im linken Horn, nahe dem Übergang in die Tube, ein ungefähr kirschkerngroßer Tumor, der den antimesometralen Teil der Uterus stark kugelförmig vorwölbt; auf dem höchsten Punkt an der Serosa einzelne kleine Knötchen, sonst ist die Oberfläche glatt. Auf dem Durchschnitt (nach der Härtung) hat der kuglige Tumor einen Durchmesser von 1 cm. Er nimmt die antimesometrale Hälfte des Uterus ein. Die spaltförmige Uterushöhle ist erweitert; der freie Teil der vorderen Wand ist verdünnt, der antimesometrale Abschnitt gedehnt und abgeplattet. Die Wand des Uterus ist in dem Tumor aufgegangen, er bildet mit ihr ein untrennbares Ganze. Er ist weißlich, drüsenartig, mit größeren und kleineren Spalten und feinen Grübchen, die bis dicht an die Serosa heranreichen; es ergibt sich große Ähnlichkeit mit einem Zystadenom der Mamma.“

Mikroskopische Untersuchung: Der Tumor zeigt einen durch mehrere ziemlich tiefe Einschnitte bedingten, lappigen Bau. Die Drüsen sind fast alle mehr oder weniger stark dilatiert, ihr Epithel infolgedessen abgeplattet, das Stroma stark rarefiziert.

An mehreren Stellen des Querschnitts, besonders gegen die Basis zu, finden sich dieselben knäuelartigen Drüsenwucherungen, wie bereits in den vorhergehenden Fällen beschrieben. Auch eine Anzahl dieser Knäuel ist mehr oder weniger stark dilatiert, es haben sich buchtige Alveolen gebildet, die durch seitliche, ins Lumen vorspringende Sporne öfter an emphysematöses Lungengewebe erinnern. Den Inhalt dieser Hohlräume bilden ganz schwach mit Kernfarbe gefärbte Massen, die bei starker Vergrößerung ein feinschaumiges Aussehen haben. Hier und da finden sich im Lumen auch einzelne Eiterkörperchen, an einer Stelle ein mohnkorngroßer Abszeß. An der Basis dringen die Drüsenwucherungen in die Muskulatur vor und zerstören sie stellenweise vollständig, machen jedoch an der Serosa halt.

Fall 5. „Graues Kaninchen, geworfen im Juni 1904. Implantation des Epoophoron in die Milz am 12. September 1904. Bei einer am 12. März 1909 vorgenommenen Laparotomie war der Uterus ganz normal. Tier stirbt am 25. Oktober 1909. Es hat mehrmals, zuletzt noch im August 1909 geworfen.

Sektion: Uterus und Vagina groß, gut entwickelt. Ungefähr in der Mitte des rechten Uterushorns ein mandelförmiger Tumor, dessen Längsdurchmesser 2 cm beträgt. Die Oberfläche

ist höckrig, nur im oberen Teil nahe dem Mesometrium glatt; hier wird die Wand der Uterushöhle wie der Durchschnitt zeigt, noch von dem unveränderten Teil des Uterushorns gebildet. Der Tumor besteht im wesentlichen aus einer sehr starken Verdickung des größten Teiles der Uteruswand, die nur die erwähnte Strecke an der oberen Seite (nahe dem Mesometrium) freiläßt; sie ist fast 6 mm dick, weißlich derb, mit zahlreichen kleinen Öffnungen versehen. Die Neubildung infiltriert auch den Ansatz des Mesometrium. Die Uterushöhle ist groß (4 mm im Durchmesser), meist mit weißlichen, krümeligen Massen erfüllt. Die freigebliebene Wand des Uterus hat einen Durchmesser von 0,5 mm.

Im linken Horn nahe der Tube an der Serosa ein kleines Geschwulstchen, 3 mm lang und 2 mm im Durchmesser, das wie eine zirkumskripte Verdickung der Muskulatur erscheint. Die Mukosa ist makroskopisch ohne Veränderungen.“

Es fehlen sowohl die Präparate wie ein Protokoll über den histologischen Befund.

Fall 6. „Großes Kaninchen, geworfen im Juli 1902. Implantation eines kleinen Stückchen Uterus in die Milz den 27. Dezember 1902. Das Tier hat nur einmal (im April 1904) geworfen. Ist oft (fünffmal) laparotomiert. Am 18. März 1908 ist der Uterus ganz normal. Das Tier wird am 29. Dezember 1908 getötet.

Sektion: Der Uterus ist groß. Ungefähr in der Mitte des linken Horns findet sich ein fast 1 cm langer Tumor, der in die äußere Muskelschicht des Uterus eindringt.“

Es fehlen sowohl die Präparate sowie ein Protokoll über den histologischen Befund.

Fall 7. „Gelbliches Kaninchen, geworfen im Juni 1902. Stammt von demselben Wurf wie 1 und 3, ist das schwächste Tier des Wurfs. Implantation eines kleinen Stückchens Vagina in die Milz am 24. Oktober 1902. Hat mehrere Male geworfen. Stirbt am 15. März 1908.

Sektion: Uterus und Vagina verhältnismäßig klein, ihre Wand atrophisch. Im linken Uterushorn, ungefähr $1\frac{1}{2}$ cm von der Verwachsungsstelle entfernt, ein großer weißlicher Tumor mit höckriger Oberfläche. Nach dem Mesometrium zu zahlreiche feine bindegewebige Adhäsionen. Eine Schlinge des Uterushorns ist ebenfalls durch zahlreiche, ziemlich feste Adhäsionen an seinem oberen Teile befestigt. Da, wo das Uterushorn aus dem Tumor austritt, ist es ebenso wie an dem Eintritt in den Tumor verdünnt und seine Wand vorgebuchtet, an der Austrittsstärke wie an der Eintrittsstelle. Der Tumor hat eine Länge von fast 3 cm. Auf dem Schnitt durch die Mitte des Tumors zeigt sich, daß er dem mesometralen Teile des Uterus in Gestalt einer enorm vergrößerten Falte entspricht. Aber die Neubildung hat nicht nur die Wand des Uterus entsprechend dieser Falte, sondern auch die seitlichen und antimesometralen Teile in großer Ausdehnung infiltriert, so daß es den Anschein hat, als ob die spaltförmig erweiterte Uterushöhle einen Spalt in dem ursprünglichen soliden Tumor darstelle, der diesen in einen größeren mesometralen und einen schmälere antimesometralen Abschnitt geschieden hätte. Der sagittale Durchmesser des Uterus an der Stelle des Tumors beträgt $1\frac{1}{2}$ cm, die mesometrale dicke Partie 1 cm, die antimesometrale 4 mm; 1 mm kommt auf die spaltförmige Uterushöhle.

Im rechten Uterushorn findet sich an der entsprechenden Stelle eine kleine Auftreibung, die, wie ein Längsschnitt ergibt, durch einen kleinen an dem antimesometralen Teile der Uteruswand wurzelnden Polypen bedingt ist, der eine Länge von 5 mm und einen dicken Durchmesser von 2 mm hat.

Nahe dem Übergang in die Tube findet sich im rechten Horn schließlich noch ein dritter größerer Tumor, dessen unregelmäßig höckrige Oberfläche nur einen sehr kleinen Teil der befallenen Stellen des Uterushorns an der unteren Seite freiläßt. Dieser Tumor hat eine Länge von 18 mm und auf dem Durchschnitt eine Dicke von 6 mm. Die Uterushöhle bildet hier einen ziemlich feinen Spalt an der unteren Seite des Tumors. Beide Tumoren sind weißlich, ziemlich derb, mit zahlreichen kleinen drüsenartigen Öffnungen. Die Masse des zuletzt erwähnten dritten Tumors infiltriert eine Strecke — fast 1 cm — weit das Mesometrium, das hier 4 mm dick ist.“

Mikroskopische Untersuchung. Großer Tumor: Im histologischen Bau

entspricht der Tumor völlig dem Falle 3. Nur ist die Uteruswand an der ganzen Zirkumferenz durch das Gewächs fast völlig zerstört. Um das Lumen herum finden sich noch vereinzelte kleine Schleimhautreste, bestehend in dünnen, verästelten, mit hohem Flimmerepithel überzogenen Fältchen. Die Muskulatur ist durch die eindringenden Geschwulstnester stark zersprengt und in mehr oder minder dünne Bündelchen aufgelöst, die an der Peripherie zwischen den Geschwulst-alveolen sichtbar sind (vgl. Textfig. 2). An einzelnen Stellen fehlen die Muskelreste fast völlig. Die Färbung auf elastische Fasern ergibt, daß die Geschwulstalveolen auch in die Adventitia der Gefäße eindringen und die elastischen Elemente auseinandersprengen. An der Serosa hat die Geschwulst jedoch überall haltgemacht. Ungefähr in der Mitte des Tumors findet sich eine besonders gebaute, von der Umgebung nicht scharf abzugrenzende Stelle: ovale, ziemlich stark

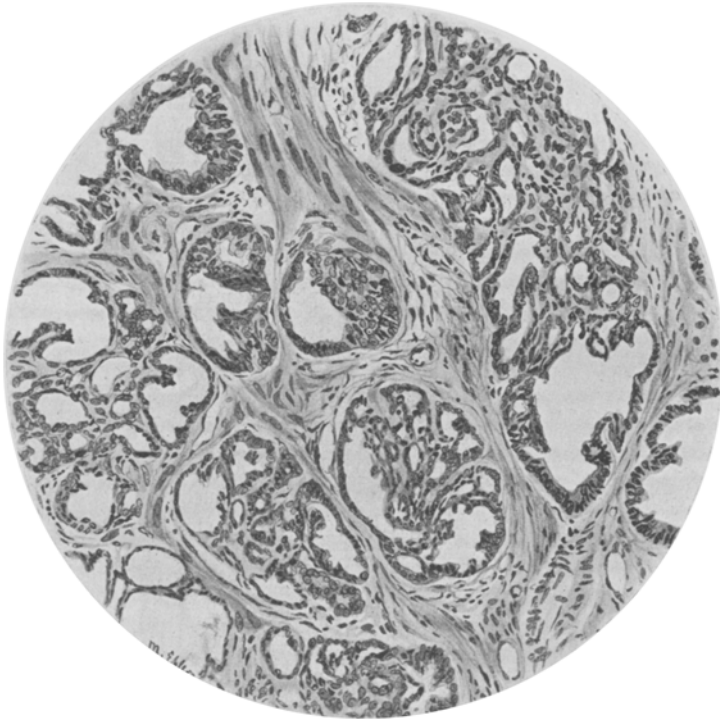


Fig. 2. Adenokarzinom, die Uterusmuskulatur durchwachsend. Fall 7. Leitz Obj. 5. Okul. 1.

gefärbte Zellkerne liegen in dünnen, netzartig anastomosierenden Zügen in ein fast kernloses, faseriges, nach van Gieson sich schwach gelblich färbendes Grundgewebe eingebettet. Diese Zellkerne, an denen auch mit Immersion kaum ein Protoplasmaleib zu entdecken ist, sind etwas kleiner und dunkler als die Kerne des Adenoms und ballen sich stellenweise zu dichten Haufen zusammen. Die Struktur dieses Herdes erinnert somit sehr an ein Endotheliom.

Dritter Tumor. Um das zu einem vertikalen Spalt ausgezogene Lumen herum ist die Schleimhaut fast überall gut erhalten, besonders an der Rückseite. Die Geschwulst hat sich augenscheinlich submukös an der Vorderwand des Uterushorns entwickelt; sie hat die Muskulatur nach vorn und nach oben hin völlig bis zur Serosa durchgewachsen und infiltriert bereits die Muskulatur an der Rückseite des Hornes. Mikroskopisch macht es an dieser Stelle den Eindruck, als hätte man ein menschliches Adenokarzinom vor sich, das Darmmuskulatur durchwächst. Im übrigen gleicht der Tumor in seinem etwas wechselnden histologischen Verhalten völlig dem vorigen; nur sind

einige besonders große Zystenbildungen zu erwähnen. Gegen das Mesometrium ist der Tumor scharf abgegrenzt. Die im Sektionsprotokoll beschriebene Verdickung des Mesometrium wird durch eine andere, gleichfalls wohlumgrenzte Geschwulst verursacht. Sie wird der Hauptsache nach aus knäuelartig verschlungenen Zügen glatter Muskulatur gebildet, in die sich feine bindegewebige Septa mit elastischen Fäserchen einsenken. In dies Gewebe eingelagert findet sich eine Anzahl mit kubischen Epithel ausgekleideter und von einer elastischen Basalmembran umschlossener Drüenschläuche.

Fall 8. ♀, Graues Kaninchen, geworfen Ende November 1901. Implantation eines kleinen Stückchens Uterus in die Milz am 14. März 1902. Hat einmal, im April 1903, geworfen. Ist fünfmal laparotomiert. Stirbt an fibrinöser Perikarditis am 6. Februar 1908.

Sektion: Das linke Horn des Uterus ist atrophisch, aber normal. In dem rechten, in der Nähe der Vereinigung der beiden Hörner, ein ziemlich großer Tumor, dessen längster Durchmesser 1 cm beträgt. An der unteren Seite ist in seinem Bereich die Oberfläche des Uterus glatt und unverändert, auf der oberen dagegen uneben und höckerig. Dies Verhalten wird durch den Sagittalschnitt aufgeklärt. An der unteren Fläche allein persistiert die Wand des Uterus, sie ist stark verdünnt; der antimesometrale und der obere Teil sind in dem weißlichen dicken Tumor aufgegangen, der wie ein breitbasiger Polyp in das spaltförmige, gedehnte Lumen des Uterus hineinragt. Die untere Wand des Uterus ist offenbar stark ausgedehnt; sie hat einen Durchmesser von ungefähr 0,5 mm (statt 1—1,5). Nach dem vaginalen Ende des Uterus zu tritt die Geschwulst auch mit der unteren Wand in Verbindung, wodurch die Höhle des Uterus beträchtlich reduziert wird. Tubenwärts ist die Geschwulst durch einige Adhäsionsstränge mit einer verkalkten, mit höchst unregelmäßiger Oberfläche versehenen Masse verbunden; ihr Durchmesser beträgt 12 : 11 : 7 mm. Von ihr aus läßt sich die Tube bis zu dem atrophischen Ovarium verfolgen. Zwischen dem verkalkten Knoten und dem Tumor fehlt das Uterushorn (es handelt sich wohl um ein Lithopädon mit partieller Drehung und Atrophie des Uterushornes).“

Mikroskopische Untersuchung. Es überwiegen die stromaarmen, aus dichtgedrängten Epithelschläuchen mit sehr engen oder fehlenden Lumina zusammengesetzten Stellen (genaue Beschreibung siehe Fall 1—3). Auch mit Weigert'scher Elastikafärbung läßt sich hier nicht überall eine Basalmembran sichtbar machen. Die Muskulatur ist stark infiltriert und zersplittert. Die Serosa wird nicht überschritten.

In dem Präparatenglas, das diesen Fall in Alkohol konserviert enthielt, lag noch ein gesondertes, kleinbohnen großes Gewebstück. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß es sich um eine zum Teil fibrös umgewandelte Lymphdrüse handelte, deren Randsinus mit Geschwulstmassen von durchaus ähnlichem Bau wie der Uterustumor ausgefüllt waren.

Fall 9. „Etwas über 5 Jahre altes, schwarzes Kaninchen. Am 19. März 1909 findet sich bei einer Laparotomie im linken Uterushorn ein kleines Papillom in der Schleimhaut (nicht ganz sicher). Implantation in die Milz. Starke Blutung. Ligatur der Arterie.

27. Oktober 1909. Scheint sehr wohl.

28. Juli 1910. Laparotomie. Milz am distalen Teil sehr dick. An der medialen Oberfläche eine kleine Narbe. Etwas weiter kranialwärts jetzt eine Zyste mit heller Flüssigkeit, vorspringend. Uterus wegen der Kleinheit des Schnittes nicht untersucht.

Das Tier hat seit einiger Zeit in der rechten Leistengegend eine unter der Haut verschiebbliche, kirschengroße Geschwulst, die für eine Hernie gehalten wird, sich jedoch bei der Inzision am 19. August 1910 — sie ist beträchtlich gewachsen — als richtige Geschwulst vom Habitus des Uterusadenokarzinoms entpuppt. Zwei jüngeren Tieren, einem gelben, 6—8 Monate alten Männchen und einem kleinen grauen, ungefähr 4 Monate alten Weibchen, werden Stückchen derselben in die Bauchhöhle geschoben.“ (Es fanden sich weder die Tiere, noch Protokolle über ihre Sektion.)

„31. August 1910. Tier scheint noch gewachsen, die Wunde gut verheilt. Laparotomie. Im linken Uterushorn nichts, der rechte scheint in der Gegend des Tumors angewachsen (der Tumor also doch Uterus, und nicht, wie es scheint, Brustdrüse?). Jedenfalls ist er nicht aus dem Abdomen

herauszuziehen. Kleine Stückchen des Tumors werden einem jungen weißen und einem grauen Kaninchen in die Bauchhöhle geschoben.“ (Es finden sich weder die Tiere noch Protokolle über ihre Sektion). „Außerdem werden dem alten Tier selbst einige Stückchen des Tumors in die Bauchhöhle gebracht.

8. Oktober 1910. Geschwulst kaum verändert.

2. November 1910. Die Geschwulst wächst doch. Zwei Kaninchen erhalten wieder Stückchen in die Bauchhöhle.“ (Beide Tiere fanden sich noch vor und wurden am 7. bzw. 17. Oktober 1912 sezirt. Sektionsresultat negativ.)

Weder dieses Tier noch ein Sektionsprotokoll war aufzufinden¹⁾. Dagegen waren zwei mikroskopische, von Stilling angefertigte und nach van Gieson gefärbte Präparate vorhanden, von zwei verschiedenen, etwa erbsgroßen Stückchen herrührend. Sie enthalten Tumorgewebe und Uteruswand augenscheinlich an der Basis des Tumors. Die Geschwulst besitzt die gleichen histologischen Merkmale wie die vorigen Fälle, nur ist das lockere bindegewebige Stroma reichlicher. In ihm liegen, fast überall isoliert, die Drüsenschläuche, teils als einfache runde Lumina, teils schon dilatiert mit ins Innere vorspringenden, papillären Wucherungen, teils als dichte Knäuel von Epithelzügen. Der Durchmesser dieser Knäuel übertrifft den der kleinen noch unveränderten Drüsenlumina, um das zehn- bis zwanzigfache. Einige Knäuel sind bereits tief in die Muskulatur eingedrungen.

Fall 10. „Graues Kaninchen, geworfen vermutlich Ende 1902. Wiegt am 2. Januar 1904 2400 g. Implantation eines Stückchens Vagina in die Milz. Der Uterus klein, ebenso die Milz. Stets allein gehalten. Bei einer am 20. März 1908 vorgenommenen Laparotomie der Uterus ohne Tumor. Am 25. März 1909 ein größerer und zwei kleinere Knoten. Ein Stückchen von den größeren wird unter die Haut rechts nahe der oberen Brustdrüse implantiert. 10. April 1909: Frisst seit gestern nicht. Torticollis. Wird getötet.

Sektion: Uterushörner nicht besonders lang, aber doch gut entwickelt. Ungefähr in der Mitte des linken Hornes ein gut kirschengroßer, rundlicher Knoten, wesentlich an dem hinteren Teil des Uterus und im Ligamentum latum entwickelt. Seine Oberfläche ist glatt, der Durchmesser beträgt nach der Härtung 15 mm. Er besteht aus einem weißlichen, derben Gewebe. Das Uterushorn ist im allgemeinen noch gut erkennbar. Der Tumor scheint vom hinteren Umfang des Hornes seinen Ausgang zu nehmen oder den Uterus von hinten zu umfassen. Der größte Teil der Zirkumferenz des Horns ist jedoch frei. Der Tumor ist solide, in dem weißlichen Gewebe einige durchscheinende Stellen. Die Geschwulst macht den Eindruck eines Fibroms.

Ein ganz analoger, nur viel kleinerer Tumor (5 mm im Durchmesser) findet sich nahe dem Tubenende des rechten Horns; Sitz und Gefüge ähnlich dem größeren. Unmittelbar tubenwärts neben diesem findet sich ein dritter Tumor, der zur Transplantation benutzte, von ganz anderem Charakter. Er nimmt den oberen und hinteren Umfang des Uterushornes ein; die bis an die Serosa reichende Oberfläche ist höchst uneben. Auf dem Durchschnitt ist er der Uterusschleimhaut in der Farbe ähnlich. Das Myometrium und die vordere Wand des Uterushorns sind frei, die Höhle ziemlich weit, spaltförmig. Der größte Durchmesser des Tumors beträgt von vorn nach hinten 1 cm, der vertikale Durchmesser 6 mm.

An der Implantationsstelle im Unterhautbindegewebe zwei Knötchen, ein größerer (6 : 5 : 3 mm) — das implantierte, offenbar gewachsene Stückchen — und ein neuer kleinerer (4 : 3 : 2 mm) neben dem ersten im Fettgewebe.“

Mikroskopische Untersuchung: Der erste und zweite Tumor sitzen im Ligamentum latum und bestehen ganz aus kleinen, spindeligen protoplasmaarmen Muskelfasern, die in einer Anzahl von Knoten angeordnet sind, ganz nach Art der menschlichen Myome. Gegen die Uteruswand sind sie scharf abgesetzt, der größere auch gegen die tieferen Partien des Mesometriums, während der kleine sich allmählich zwischen die mesometralen Blätter verliert. Die

¹⁾ Das Tier ist nach Angabe des Dieners in den Ferien nach Stilling's Tode und vor meiner Übernahme des Instituts eingegangen und nicht sezirt.

Uteruswand ist intakt, die Schleimhaut fein papillär gegliedert und enthält einzelne größere und kleinere Zysten.

Der dritte Tumor zeigt eine ganz ähnliche Struktur wie der in Fall 9. Er infiltriert die ganze Uteruswand, abgesehen vom vordersten und untersten Teil, sowohl die Schleimhaut wie die Muskulatur, bis unter die Serosa. Er ist an seiner ins Lumen vorspringenden Oberfläche nekrotisch, die Nekrose reicht an einer etwa 2 mm breiten Stelle bis an die Serosa.

Transplantiertes Stückchen: Es findet sich eine von Stilling hergestellte und mit der Nummer des Falles bezeichnete Serie von 106 Schnitten teils nach van Gieson, teils mit Hämatoxylineosin gefärbt, offenbar dem größeren der erwähnten beiden Knötchen entsprechend, und ein Objektträger mit 14 Hämatoxylineosinschnitten, die anscheinend von dem kleineren Knötchen stammen.

Größeres Knötchen: Das Stück zeigt an der Peripherie subkutanes Bindegewebe und einige Milchdrüsengänge. Das transplantierte Stück liegt etwa 2 mm unterhalb der letzteren, ist vom umliegenden Gewebe deutlich abgrenzbar und hat einen Durchmesser von 2–2½ mm. Es besteht der Hauptsache nach aus jungem, an großen Rundzellen und Fibroblasten reichen Bindegewebe mit mäßig zahlreichen dünnwandigen Gefäßen und einzelnen kleinen Hämorrhagien. Nach der Milchdrüse zu ist dieses junge Bindegewebe durch einen schmalen Streifen glatter Muskulatur abgegrenzt, von der sich einzelne feine, anscheinend neugebildete Züge abzweigen, um in das junge Bindegewebe hineinzuziehen. Dieser Muskelstreifen umgrenzt etwa ein Drittel des Knötchens, während die Umkleidung der übrigen zwei Drittel durch eine Schicht drüsenähnlicher Formationen von Aussehen der in den vorausgehenden Tumoren beschriebenen gebildet wird. Größtenteils sind es einfache runde oder ovale, von kubischem Epithel ausgekleidete Lumina. An einzelnen Stellen, besonders da, wo die Drüsen an die glatte Muskulatur stoßen, finden sich auch Fältelungen und papilläre Wucherungen der Drüsenwand; das Epithel ist größer und färbt sich dunkler. Je mehr man sich dem einen Ende der Serie nähert, um so stärker werden diese Wucherungen, bis schließlich fast das ganze mehrfach erwähnte junge Bindegewebe davon erfüllt ist. Einzelne Drüsenknäuel finden sich bereits im umliegenden Gewebe. Dieses zeigt außer einigen um Bruchstücke von Kaninchenhaaren gelagerte Fremdkörperriesenzellen keinerlei Reizungserscheinungen.

Kleineres Knötchen: Es liegt 1–1½ mm unterhalb der Milchdrüsen und besteht lediglich aus drei kleinen, dicht beieinander ins Bindegewebe eingebetteten Drüsenkonvoluten vom Typus der in den Tumoren beschriebenen. Glatte Muskulatur fehlt. Das umliegende Bindegewebe zeigt keinerlei Reaktion.

Fall 11. „Graues Kaninchen, geworfen Anfang 1904. Bei einer Laparotomie am 3. Februar 1909 werden im linken Uterushorn zwei ziemlich große Tumoren gefunden. Ihre Oberfläche ist höckrig. Von dem zunächst der Mitte gelegenen wird ein kleines Stück herausgeschnitten und in die Milz versenkt. Am 28. März 1909 ist das Tier sehr heruntergekommen, frißt seit einigen Tagen nicht, hat Diarrhöen. Wird getötet.

Sektion: Starkes Emphysem. In der Leber zahlreiche verkalkte Knötchen. In der Milz eine Narbe. Das Transplantat ist offenbar gewachsen, wenigstens um das Doppelte (8 mm lang, 5 mm breit). Einige kleinste Knötchen an der Serosa des Dickdarms (Colon transversum) nahe der Milz. Einige kleine harte Knötchen im Mesenterium. Uterus und Scheide groß, große Tumoren in beiden Hörnern. Im linken drei große und ein kleinerer, im rechten ein großer und ein kleiner. Links ist nur ein kleiner Ausschnitt des kaudalen Teils frei, rechts ungefähr die kaudale Hälfte. Die Oberfläche der größten Tumoren ist höckrig, da kleine Knötchen die Serosa vorwölben. Der große Tumor des linken Horns hat an seiner Basis eine Länge von 3,5 cm (am Ansatz des Mesometrium). Auf einem von vorn nach hinten angelegten Schnitte mißt er 2,2 cm. Der tubenwärts an ihn stoßende Tumor hat an der Basis (an der antimesometralen Seite) eine Länge von 2,5 cm, der antero-posteriore Durchmesser beträgt 2 cm. Der größte Tumor des rechten Horns hat eine Länge von 2,6 cm, sein sagittaler Durchmesser ist 12 mm. Der zunächst der Mittellinie gelegene Tumor des linken Horns mißt 2 cm und 12 mm, der kleinste an die Tube anstoßende

Tumor des rechten Horns 15 mm und 10 mm. Auf dem Durchschnitt zeigt sich der größte Tumor des Horns zusammengesetzt aus vier größeren und kleineren Wülsten, die von der oberen Wand des Uterus ihren Ursprung nehmen und durch tiefe Furchen voneinander geschieden sind. Ihre in die Uterushöhle vorspringende Fläche ist uneben, höckerig; auf dem Schnitt sind sie graurötlich, von ziemlicher Konsistenz, drüsenartig. An ihrer Basis ist die Uteruswand nur noch stellenweise in der Masse der Neubildung zu erkennen. Die Uterushöhle ist stark erweitert, die untere Wand entsprechend der Höhe der Tumoren mehr oder weniger verdünnt, die obere dagegen verdickt. Der Tumor scheint an seiner Basis auf sie überzugreifen (sie mißt 2 mm, die verdünnte untere kaum 0,5 mm).“

Mikroskopische Untersuchung: Sämtliche Uterustumoren zeigen die Struktur eines ziemlich regelmäßig gebauten Adenoms mit zartem Stroma und nur sehr wenigen zystischen

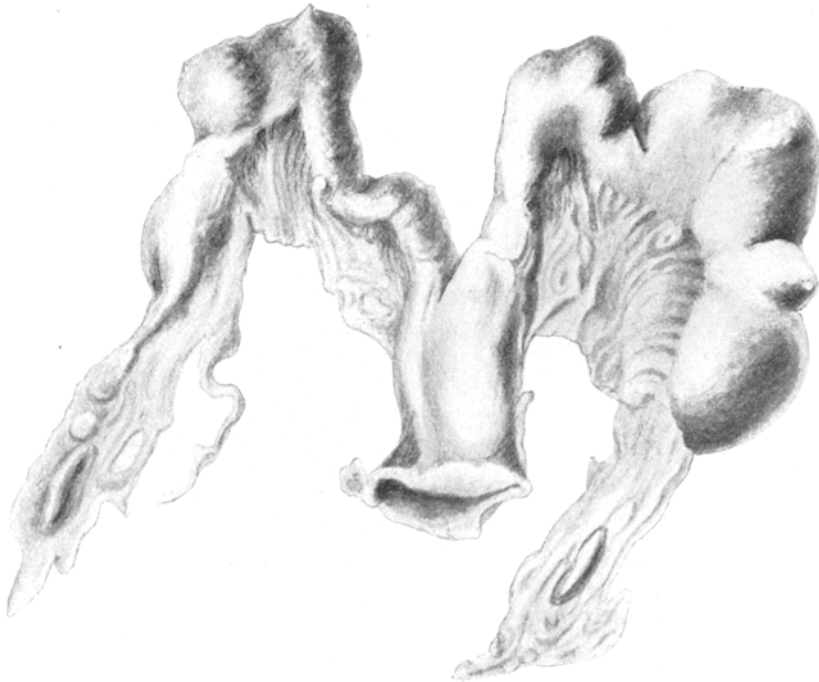


Fig. 3. Uterus des Falles 11 mit sechs Adenomen bzw. Adenokarzinomen.

Dilatationen. Die Zellen sind teils zylindrisch, teils kubisch. Einige Tumoren weisen kleine Nekrosen und leukozytäre Infiltrate auf. Zum Teil sind sie gegen die Umgebung scharf abgegrenzt, teils infiltrieren sie auf weite Strecken Submukosa und Muskularis, erreichen aber nur stellenweise die Serosa.

Milzmetastase: Eine von Stilling angefertigte Serie von Querschnitten durch die Milz, van Gieson-Färbung. Der Tumor hat die Größe einer starken Erbse und wölbt sich an der Unterfläche vor, wo er nur von Serosa bedeckt ist. Gegen das Milzparenchym ist der Tumor nicht überall scharf abgesetzt, vielmehr dringen die Drüsen an vielen Stellen in das Milzgewebe vor. Die Struktur der Metastase ist viel unregelmäßiger als die der Primärtumoren und gleicht vielmehr der Abbildung Textfig. 2. In den peripherischen Teilen finden sich auch die hellen, im folgenden Fall näher zu beschreibenden und auf Textfig. 5 abgebildeten Tumorzellen. Das Stroma ist in der Mitte des Herdes ziemlich kräftig, enthält glatte Muskelfasern und stammt augenscheinlich

vom transplantierten Stück; in den peripherischen Partien ist es zart, stark von Lymphozyten durchsetzt, und ist offenbar vom Milzgewebe herzuleiten.

Peritonealmetastase: Eine von Stilling hergestellte Serie (van Gieson und Hämatoxylineosin) läßt ein kleines, flaches, $1:1\frac{1}{2}$ mm großes, subserös gelegenes Knötchen erkennen, das von einem dichten Drüsenkonvolut gebildet wird und gleichfalls mit Textfig. 2 die meiste Ähnlichkeit hat.

Fall 12. „Gelbliches Kaninchen. Gewicht am 10. Oktober 1904 2350 g.

29. Januar 1909. Laparotomie. Im linken Uterushorn ein kleiner, anscheinend zystischer Tumor. Implantation eines Stückes desselben ungefähr in die Mitte der Milz.

27. Oktober 1909. Gewicht 2540 g. Scheint völlig wohl.

12. Mai 1910. Das Tier frißt seit einigen Tagen schlecht. Im Bauch fühlt man zahlreiche Knoten. Das Tier scheint abgeschlagen und heruntergekommen.



Fig. 4. Lungenmetastasen. Fall 12.

13. Mai 1910. Laparotomie. Am Ansatz einer vorfallenden Darmschlinge ein kirsch kern- großer, weißlicher, ziemlich harter Knoten. Ein kleines Stückchen wird zur Transplantation benutzt.“ (Schwarzes, weibliches Kaninchen, seziert 30. September 1912. Beginnende Leberzirrhose, starke Milzschwellung, sonst keine Besonderheiten.)

„14. Mai 1910. Abermalige Transplantation von zwei Stückchen in die Milz zweier anderer Kaninchen.“ (Das erste ist Ende 1910 von Stilling seziert, Sektionsbefund negativ. Das zweite im Oktober 1912 getötet und seziert. Außer Gastritis chronica keine Besonderheiten.) „Das Tier wird getötet.

Sektion: Das Peritoneum, namentlich an der unteren Wand, weist zahllose weiße, zum Teil derbe Knoten auf, deren Dimensionen von der eines miliaren Tuberkels (1 mm) bis zu 1 cm schwanken; in dem distalen Teile fließen die Knoten zu dicken Platten mit unregelmäßiger Oberfläche zusammen. Sie haben eine große Ähnlichkeit mit enorm angeschwollenen Peyer'schen Plaques und besitzen eine Breite bis zu 4 cm, eine Länge von 5—6 cm. Auf dem Durchschnitt ragen die Knoten kaum in die Bauchmuskulatur hinein; diese scheint nur verdrängt. Die Knoten, haben einen Durchmesser bis zu 7 mm und eine gleichmäßige Schnittfläche. Zahllose größere

und kleinere Knoten finden sich auf der Serosa des Darms und namentlich am Ansatz des Mesenteriums sowie in diesem selbst. Im oberen Teile der Bauchhöhle ebenfalls Knoten in der Serosa, die die Nieren bedeckt. Viele Knoten, meist kleinere, im Centrum tendineum, weniger im Muskel des Diaphragma, einzelne in die Bauchhöhle vorspringend. Die emphysematösen Lungen von zahllosen, zum Teil sehr großen (1 cm im Durchmesser) Knoten durchsetzt (s. Textfig. 4). Das Herz sowie die übrigen Organe frei von Metastasen. Milz nach der Härtung 65 mm lang, 10 mm breit. Ungefähr in der Mitte springt auf beiden Flächen ein weißlicher Knoten vor, der namentlich an der medialen Fläche die ganze Breite des Organs einnimmt. Er ist ungefähr 10 mm vom hinteren Pol entfernt und mißt 6 : 5 mm. Auf dem Durchschnitt nimmt der transplantierte Tumor fast den ganzen Milzquerschnitt ein, nur die stumpfe Kante und einen schmalen Streifen an der lateralen Oberfläche freilassend.“

Mikroskopische Untersuchung: Zahlreiche, von Stilling selbst angefertigte mikroskopische Präparate.

Primärtumoren: a) Der Sagittalschnitt des Uterushorns hat im mikroskopischen Präparat einen Durchmesser von 11 mm, die Uteruswand von 2—2½ mm, das Mesometrium von 12 mm. Der Tumor sitzt an der mesometralen und antimesometralen Seite und füllt etwa zwei Drittel des Lumens aus. Er ist fast ganz aus den im vorhergehenden mehrfach beschriebenen Epithelknäueln zusammengesetzt und enthält nur wenig Stroma. Hier und da finden sich einzelne kleine Blutungen und Nekrosen. Die Muskulatur ist äußerst stark mit Geschwulstmassen infiltriert, doch ist das Bild ein ganz anderes als in den vorher beschriebenen Fällen. Die Ring- und die Längsmuskelschicht sind in ihrem Verlauf noch deutlich erkennbar, aber stark rarefiziert durch radiär sie durchsetzende Geschwulstzellenzüge, die teils hohle Schläuche, teils solide Zapfen sind. Einzelne Zellnester sind aus großen, hellen, weiter unten bei den peritonealen Metastasen näher zu beschreibenden Zellen zusammengesetzt. Das Mesometrium ist ganz dicht von größtenteils lumenlosen Geschwulstzellzügen infiltriert, die alle Gewebsspalten ausfüllen und ganz und gar das Bild eines menschlichen Carcinoma simplex hervorrufen. An der Serosa macht die Geschwulst überall prompt halt. Die subserösen Partien, namentlich des Mesometrium, enthalten ziemlich zahlreiche und stark gefüllte Blutgefäße. Schnitte aus einer anderen Stelle desselben Primärtumors zeigen ganz ähnliche Verhältnisse; nur sind hier mehr zystische Dilatationen der adenomatösen Partien mit starker Zerspaltung der Uterusmuskulatur vorhanden.

b) Ein zweiter, nach dem mikroskopischen Sagittalschnitt zu urteilen, kaum erbsgroßer Uterustumor, der die Vorder- oder Hinterwand des Hornes einnimmt, zeigt den Bau eines Adenokarzinoms mit den im vorhergehenden mehrfach beschriebenen Einzelheiten und hat trotz seiner Kleinheit die Muskulatur bis zur Serosa durchgewachsen.

Peritonealmetastasen: Die nach van Gieson und mit Hämatoxylineosin gefärbten Schnitte entstammen einem knapp bohngroßen Knoten. Er liegt subperitoneal und ist allseitig scharf begrenzt, sowohl gegen das Peritoneum, von dem einige Epithelien erhalten sind, als auch seitlich und in der Tiefe gegen die Muskulatur. Doch finden sich in den Randpartien der Geschwulst an der dem Peritoneum abgekehrten Seite auch einzelne Reste atrophischer, quergestreifter Muskelfasern, ein Zeichen, daß die Muskulatur nicht nur verdrängt, sondern auch zum Teil zerstört ist. An der Grenze zwischen Tumor und Muskulatur finden sich besonders zahlreiche eosinophile Zellen. Der Tumor zeigt den Bau eines teils adenomatösen, teils soliden Karzinoms. Die Zellen zeigen in einzelnen Teilen des Geschwulstknotens nicht unwesentliche Unterschiede gegenüber den bisher beschriebenen. Die Zellen sind hier drei- bis viermal so groß und haben ein helles, fast durchsichtiges Protoplasma. Der Leib wird zum großen Teil durch den bläschenförmigen, blaßgefärbten Kern ausgefüllt, der ein schwaches Chromatingerüst und ein sehr deutliches Kernkörperchen zeigt (Textfig. 5, zu vergleichen mit der bei derselben Vergrößerung gezeichneten Textfig. 1). Von diesen großen Zellen gibt es alle Übergänge zu den oben beschriebenen Typen. Hier und da finden sich in dem zarten, dunkle, spindelige Bindegewebskerne enthaltenden Stroma kleine Infiltrate von Leukozyten und lymphoiden Zellen.

Lungenmetastasen: Sandkorn- bis linsengroße, scharf begrenzte, teils subpleural, teils im Innern des Parenchyms im periarteriellen Gewebe gelegenen Knoten, die einzelne kurze Fortsätze zwischen die benachbarten Alveolen schicken. Die Struktur ist die eines teils soliden, teils adenomatösen Karzinoms mit sehr engen Drüsenlichtungen. Die Zellen sind die des kleinen Typus. Die Arterienwand ist stets mit infiltriert, die Geschwulstzellen sind an manchen Stellen in mehreren Lagen in die Intima eingedrungen und haben das Epithel streckenweise abgehoben. In den untersuchten 47 Schnitten aus der Lunge fanden sich nur Stellen, die auf ein sekundäres Einwachsen der Geschwulst von außen in die Gefäßwand deuteten, kein Geschwulstembolus mit Übergreifen auf die Gefäßwand von innen her.

F a l l 13. Von diesem Fall liegen weder Notizen noch mikroskopische Schnitte vor, sondern

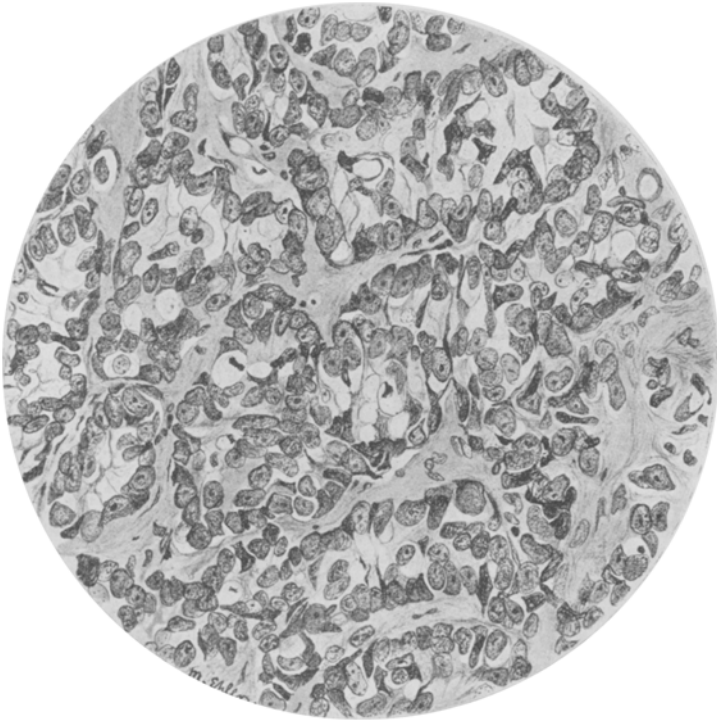


Fig. 5. Carcinoma solidum. Peritonealmetastase des Falles 12. Große, blasige Zellen. Leitz Obj. 7. Okul. 1.

nur das in Spiritus konservierte und in Textfig. 6 abgebildete Präparat, das auch von Stilling bei seinem Vortrag in der Waadtländischen Medizinischen Gesellschaft demonstriert worden ist.

Es handelt sich um ein Stück eines Uterushorns mit zwei ziemlich nahe beieinander sitzenden, knolligen Tumoren, die das Lumen völlig verschließen. Der dazwischen liegende Teil des Uterushorns ist blasenförmig aufgetrieben und erreicht einen Durchmesser von $3\frac{1}{2}$ cm (am gehärteten Präparat); seine Wand ist papierdünn. Der eine der beiden Tumoren infiltriert das Mesometrium und läßt es bis auf 17 mm Dicke anschwellen. Die Infiltration erstreckt sich gut 3 cm weit in die Tiefe, um dort ziemlich scharf abgegrenzt zu endigen.

Mikroskopische Untersuchung: Der letzterwähnte Tumor erweist sich innerhalb der Schichten der Uteruswand als ein Adenokarzinom, das in allen Einzelheiten den oben beschriebenen gleicht. Je weiter man jedoch ins infiltrierte Mesometrium heruntergeht,

desto mehr geht der adenomatöse Typus verloren, und es resultiert immer deutlicher ein Carcinoma solidum, teils in kompakten Zellmassen als weicher Krebs, teils in feinen, vielfach anastomosierenden oder sich aufsplitternden, gegen das Bindegewebe nicht immer scharf abgesetzten Zügen, so daß man an ein Endotheliom erinnert wird. Die Ähnlichkeit mit dieser Geschwulstart wird noch mehr dadurch erhöht, daß die Zellen aus der ursprünglichen kubischen Form in eine längliche, selbst spindelige übergehen und von Bindegewebszellen kaum noch zu unterscheiden sind. Einzelne Stellen der Geschwulst mit besser abgegrenzten Zellzügen erinnern auch an einen Skirrhus.

Der andere Tumor zeigt an den untersuchten Stellen lediglich das Bild des Adenoms ohne Invasion der Muskulatur. Er enthält mehrere kleine Abszeßchen. An der stark gedehnten Uteruswand sind alle Schichten enorm verdünnt; die Schleimhaut enthält kaum noch Drüsen und ist stellenweise auf eine einfache Epithellage reduziert.

(In einem anderen, mit derselben Nummer bezeichneten Präparatenglas fand sich noch ein Stück Uterushorn mit einem knapp erbsengroßen, an der mesometralen Seite dicht vor dem abdominalen Ende gelegenen Tumor. Histologisch erwies er sich als ein Myom. Die darüberliegende Uterusschleimhaut war unverändert.)

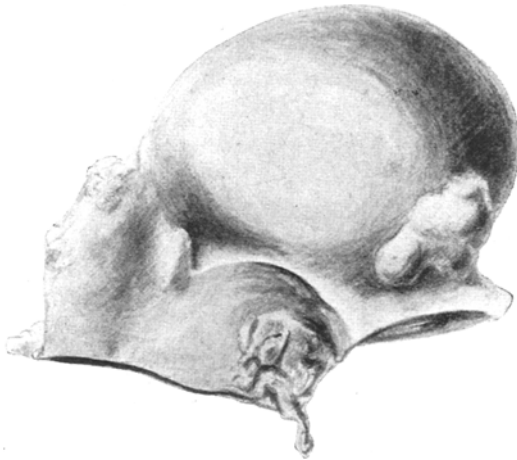


Fig. 6. Blasig ausgedehnter Teil eines Uterushorns zwischen zwei obturierenden Tumoren. Der linke Tumor infiltriert mehrere Zentimeter weit das Mesometrium. Fall 13.

Es mag auffallend erscheinen, daß bei einem so häufig benutzten Laboratoriumstier, wie dem Kaninchen, Tumoren bisher fast noch gar nicht beschrieben sind, so daß es fast als refraktär gegenüber Geschwülsten gelten konnte. Nur drei einschlägige Mitteilungen habe ich in der Literatur gefunden, die hier zunächst folgen mögen.

Die erste stammt von G. A. Wagner aus dem Paltauf'schen Institut und betrifft einen Kaninchenuterus mit fünf Tumoren, die den beschriebenen an Ausdehnung erheblich überlegen sind, da einer die Größe eines Taubeneis besaß. Histologisch sind sie der Mehrzahl von Stillings Tumoren sehr ähnlich. Obwohl sie stellenweise die Muskulatur infiltrieren, will sie Wagner aber doch als gutartige Adenome betrachtet wissen. Beim zweiten Fall, der von Pierre Marie und Aubertin veröffentlicht ist, handelt es sich um ein 9 Jahre altes Kaninchenweibchen, das lange Zeit als Zucht tier benutzt war und viele Junge geworfen hatte, zuletzt ein Jahr vor seinem Tode. Es war schließlich unter zunehmender Abmagerung gestorben. Bei der Autopsie fanden sich in beiden Uterushörnern große, knollige, weißliche, ziemlich weiche,

das Lumen verschließende Tumoren, keine Metastasen. Die mikroskopische Untersuchung ergab einen „Épithélioma cylindrique métatypique“, das sehr an das gewöhnliche Korpuskarzinom beim Menschen erinnerte. Die übrigen Organe zeigten außer ganz geringen histologischen Veränderungen nichts Besonderes. Endlich ist vor kurzem von K a t a s e in Tokio ein Adenokarzinom des Uterus bei einem Kaninchen demonstriert worden; nähere Angaben fehlen in dem deutschen Sitzungsbericht.

Daß Stilling Gelegenheit hatte, eine verhältnismäßig große Anzahl dieser relativ seltenen Tumoren zu untersuchen, dafür führt er selbst in seinem eingangs erwähnten Vortrag zwei Gründe an. Zunächst den Umstand, daß die Geschwülste sich nur bei alten Tieren zeigen. Das jüngste von Stillings Tumorkaninchen war 4, das älteste 7 Jahre alt, meist bewegte sich ihr Alter zwischen 5 und 6 Jahren. Das Kaninchen von Marie und Aubertin zählte 9 Jahre, in Wagners Fall ist das Alter leider nicht angegeben. Meist läßt man die Tiere nicht so alt werden, da, wie Stilling launig bemerkt, weder die Menschen noch die Kaninchenböcke Geschmack an alten Kaninchenweibchen finden. Es war ein glücklicher Umstand, daß Stillings bekannte Transplantationsversuche eine mehrjährige Beobachtung einer Anzahl der operierten Kaninchen erforderten. Ferner hat Stilling die Beobachtung gemacht, daß für die Tumoren entschieden eine familiäre Disposition besteht; die meisten der betreffenden Tiere entstammten denselben Würfen. Hier war der Faktor von Einfluß, daß Stilling fast gar keine Kaninchen kaufte, sondern seine eigene Zucht hielt, was ihm nicht nur erlaubte, die Abstammung und Verwandtschaft seiner Versuchstiere zu kontrollieren, sondern gewissermaßen eine ganze Tumorrasse zu züchten. Leider fanden sich in seinem Nachlaß keine Notizen, die eine eingehendere Untersuchung bezüglich des Einflusses der Heredität erlaubt hätten.

Die Zeit, in der sich die Tumoren entwickeln können, scheint verhältnismäßig kurz zu sein. Marie und Aubertin geben an, daß ihr Kaninchen noch ein Jahr vor seinem Tode geworfen habe, daß es also damals noch keine (oder doch keine erheblichen) Tumoren gehabt haben könne. Stilling hat die gleiche Beobachtung gemacht. Er hat in einigen Fällen (z. B. Nr. 5 und 6) durch mehrfache Laparotomien feststellen können, daß sich an Stellen, die ein Jahr zuvor noch ganz normal waren, ziemlich erhebliche Tumoren entwickelt hatten; einige der Geschwülste sah er gewissermaßen unter seinen Augen ziemlich rasch heranwachsen (Fall 9).

Histologisch lassen sich die an den 13 Tieren gefundenen 30 Tumoren in vier Gruppen einteilen: Myome, ein Adenomyom, Adenome, Adenokarzinome. Das Interesse an den Myomen (je eins in Fall 5 und 13, zwei in Fall 10) und dem Adenomyom (Fall 7) dürfte nicht sonderlich groß sein. Die Geschwülste sitzen mit einer Ausnahme (Fall 5) stets im Ansatz des Mesometrium, sind nach allen Seiten gut abgegrenzt und haben offensichtlich keinerlei Störung verursacht. Ihr Bau ist ganz dem der menschlichen Myome und Adenomyome analog und erfordert keine eingehende Besprechung.

Desto mehr des Interessanten bieten die 25 Adenome und Adeno-

karzinome, die in jedem einzelnen Fall entweder in einem (Fall 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10) oder mehreren Exemplaren (in Fall 1, 12 und 13 zwei, 3 und 7 drei, 11 sechs) vorhanden sind. Ihr Ausgangspunkt ist fast stets die antimesometrale Seite der Uteruswand, manchmal auch noch ein Teil der Vorder- oder Hinterwand, selten der Mesometralansatz. Eine scharfe Grenze zwischen beiden Tumorarten läßt sich in den beschriebenen Fällen nicht ziehen. Es finden sich alle Übergänge vom deutlich begrenzten Adenom zum mehr oder weniger stark die Nachbarschaft durchwachsenden und zerstörenden Krebs. Manchmal zeigt sich auch das aggressive Wachstum nur an einer Stelle des Tumors oder — wenn mehrere Geschwülste im selben Uterus sitzen — nicht an allen gleichzeitig und nicht im selben Maße.

Die verschiedenen Stadien der Entwicklung, die hier nebeneinander untersucht werden konnten, erlauben ein ziemlich vollständiges Bild von der Histogenese dieser Tumoren zu entwerfen. Die kleinsten der Geschwülstchen sitzen stets in einer Schleimhautfalte. Das Schleimhautepithel zieht unverändert über sie hinweg; ihr Ausgangspunkt sind die Schleimhautdrüsen. Stilling hat eine entsprechende Zeichnung in der mehrfach erwähnten Sitzung demonstriert, ich selber habe die nämliche Feststellung machen können. Oft lassen noch an den vollentwickelten Tumoren bereits makroskopisch die tiefen, längsverlaufenden Inzisuren die ursprünglichen Falten erkennen, die nunmehr enorm verdickt, aber teilweise noch mit deutlicher Schleimhaut bekleidet sind (z. B. Fall 2). Augenscheinlich geht die Geschwulstentwicklung nicht von einer einzelnen Drüse aus, sondern gleichzeitig von einer ganzen Gruppe, d. h. von allen oder doch von einer ganzen Anzahl der in derselben Schleimhautfalte gelegenen Drüsen. Diese Falte springt dann stark ins Lumen vor; ihr Stroma ist nicht oder doch nicht merklich verändert, während die Drüsenschläuche die Zeichen mehr oder weniger deutlicher Proliferation aufweisen. Nicht alle Drüsen der betreffenden Region sind immer im gleichen Stadium der Wucherung; einige sind immer ein Stück voraus, und oft kann man eine ganze Stufenfolge der Entwicklung im selben Präparat studieren. Zunächst vermehrt sich das Epithel nur mäßig; die Drüsenschläuche werden weiter, länger, geschlängelter, der runde Querschnitt des Lumens wird buchtig, ähnlich wie es bei der menschlichen Endometritis proliferans zu beobachten ist. Von einem bestimmten Zeitpunkt an, der für die einzelnen Drüsenschläuche offenbar verschieden liegt, geht aber das Wachstum des Epithels in einem schnelleren Tempo vor sich. Das umgebende Stroma kann kaum noch Schritt halten. Die Wucherungen drängen sich ins Innere des Drüsenlumens (nach der Richtung des geringsten Widerstandes) vor, ziehen das Stroma in Gestalt zarter, verästelter Papillen mit sich fort und füllen bald das ganze Lumen aus, so daß ein dichter Knäuel von Epithelzellen entsteht, dessen adenomatöse Natur nur noch mittels intensiver Färbung der zarten Bindegewebspapillen zu erkennen ist. Dabei ist der Durchmesser der Drüsen gewachsen und beträgt bald das Drei- bis Fünffache der Norm oder noch mehr. Anfangs sind die so entstandenen Knäuel noch getrennt; später, wenn erst alle Drüsen der betreffenden Region die gleiche Veränderung

erlitten haben, rücken sie unter Schwund des Stromas dicht aneinander und erwecken so den Eindruck eines einzigen Tumors. In den ersten Stadien findet in den Drüsen noch Sekretion statt, vor allem in denjenigen, in denen die Geschwulstentwicklung noch kaum begonnen hat. Durch die Geschwulstbildung werden Ausführungsgänge verlegt; das Sekret wird verhalten, dehnt die betreffenden Drüsenschläuche passiv aus und dickt sich stellenweise kolloidartig ein, so daß hin und wieder histologische Bilder entstehen, die an Kolloidkropf erinnern (vgl. Fall 2). Bildung kleiner Retentionszysten bis zu Stecknadelkopfgröße ist ungemein häufig. Ja, auch einige der schon stark in Wucherung geratenen Drüsenschläuche zeigen noch Sekretion; hier kann das verhaltene Sekret die papillären Wucherungen auseinandersprenge, Zwischenwände zwischen benachbarten Alveolen zum Schwund bringen und so Bilder erzeugen, die in ihrer groben Konfiguration Schnitten durch eine emphysematöse Lunge nicht unähnlich sind. Sekundäre Veränderungen, wie kleine Nekrosen und Eiterungen sind nebenher noch zu erwähnen.

Nur eine beschränkte Anzahl der Tumoren verhält sich histologisch wie ein gutartiges Adenom. Sie dehnen zunächst ihre Schleimhautfalte aus und prominieren polypenartig ins Lumen; dann erweitern sie den ganzen Querschnitt des Uterushorns, dessen Wand stark verdünnt, dessen Lumen spaltförmig verengt, und nur in einem Falle (13) völlig verlegt wird. Die Wucherung macht jedoch an der Muskularis Halt und dehnt sie nur passiv. Anders bei der Mehrzahl der Knoten, die unzweifelhaft den Karzinomen zugerechnet werden müssen. An der Basis des Tumors, also in der Regel an der antimesometralen Seite, fangen die Drüsenknäuel an, sich in die Muskulatur vorzuschieben, die nach und nach aufgesplittert, durchwachsen und schließlich völlig von Geschwulstgewebe substituiert wird. Es wölbt sich oft in kleinen Höckerchen unter der Serosa vor; diese wird aber nie durchbrochen, sondern scheint vielmehr für das Tumorgewebe eine unübersteigliche Schranke zu sein. Nach einer Äußerung Stillings in seinem Vortrag kommen bei diesen Tumoren spontane diskontinuierliche Metastasen überhaupt nicht vor¹⁾. Dagegen infiltriert eine Anzahl der Tumoren nicht nur die Muskulatur an der Basis, sondern auch die Vorder- und Hinterwand des Uterushorns und dringt in Fall 13 bis ins Mesometrium vor, das dadurch auf Kleinfingerdicke anschwillt (s. Textfig. 6); immer aber wird die Serosa respektiert. In fast allen Fällen bewahren die Geschwülste den histologischen Charakter des Adenokarzinoms; nur werden im Gegensatz zu dem gutartigen Adenom die Zellformen unregelmäßiger und mannigfaltiger, Basalmembranen sind an den aktiv in die Nachbarschaft vordringenden Drüsenbildungen nicht mehr nachweisbar. Ganz erhebliche Veränderungen erfährt indes die Struktur in Fall 13, bei dem die histologischen Bilder auch den Eindruck eines bedeutend rascheren Wachstums, vor

¹⁾ Woher die Drüsenmetastase stammt, die ich unter den in Alkohol konservierten Stücken des Falles 8 fand, konnte ich leider nicht ermitteln. Stilling hat den Fall 8 aber lange vor seinem Vortrag seziert, so daß die Metastase vielleicht gar nicht zu diesem Fall gehört.

allen einer viel gewaltsameren Zerstörung der Muskulatur machen. Während in der Muskulatur hier noch die drüsenartigen Bildungen vorherrschen, gehen sie im Mesometrium rasch verloren. Die Geschwulstzellen werden kleiner, protoplasmaärmer und gruppieren sich in dichten Massen, so daß das Bild eines Medullärkrebses entsteht. Weiterhin wird ihre Gestalt und Anordnung noch mehr verändert. Die Zellen werden spindelig, Bindegewebszellen durchaus ähnlich; die Grenzen gegen das Stroma werden unscharf, einzelne Zellen und kleine Zellzüge splintern sich vom Rande der Krebaskörper ab oder diese lösen sich ganz in schmale Züge auf. Stellenweise erhält man den Eindruck eines Skirrhus, an anderen Orten den eines Endothelioms, und es finden sich sogar Stellen, wo die diffusen und unscharf begrenzten Wucherungen der kleinen, spindelig gewordenen Zellen jeden Untersucher, der die Übergänge nicht gesehen hat, an ein Sarkom denken lassen würden. Auch in Fall 7 wurde eine solche endotheliomähnliche Stelle gefunden; hier waren ebenfalls Übergänge zum Adenokarzinom vorhanden, aber nicht so allmählich wie in Fall 13.

Stilling hat, wie aus den vorausgehenden Protokollen ersichtlich ist, versucht, die beschriebenen Tumoren experimentell zu studieren, und hat zu diesem Zwecke Stückchen des Falles 9 auf sechs gesunde Kaninchen, von Fall 12 auf drei ebensolche Tiere verimpft, teils intraperitoneal, teils in die Milz, teils auf beide Arten gleichzeitig. Der Erfolg war in allen Fällen vollständig negativ. Die Dinge wurden aber mit einem Schlage anders, als Stilling Stückchen der Tumoren auf ihren Träger selbst verimpfte, also gewissermaßen künstliche Metastasen machte (Fälle 9—12). Leider ist Tier Nr. 9 der Untersuchung verloren gegangen. Bei Tier 10 waren zwischen subkutaner Transplantation und Tod nur 16 Tage verfloßen. Gleichwohl ist nicht nur das transplantierte Stück schon makroskopisch wahrnehmbar gewachsen, sondern noch ein neuer kleiner Knoten daneben im Entstehen und mikroskopisch ist das Wachstum ganz unverkennbar deutlich. In Fall 11 erweist sich das Transplantat in der Milz aufs Doppelte vergrößert, zugleich finden sich einige kleine Knötchen am Peritoneum, die sich mikroskopisch ebenfalls als Adenokarzinommetastasen erweisen. Hier handelt es sich offenbar (nach Stilling's eigener Ansicht) um eine unbeabsichtigte Infektion des Peritoneums gelegentlich der Impfung in die Milz. Die großartigsten Metastasen fanden sich indes im Falle 12. Nicht nur hat das in die Milz übertragene Stückchen fast das ganze Organ durchwuchert, sondern parietales und viszerale Peritoneum sind besät mit Knoten von Hirsekorn- bis Mandelgröße, und nicht minder sind die Lungen befallen (Textfig. 4). Mikroskopisch ist hier nur noch teilweise der Adenokarzinomtypus gewahrt. In allen metastatischen Knoten finden sich Stellen vom Bau eines Carcinoma solidum, meist nur mit schwachem Stroma, die Zellen haben sich in ihrer Struktur schon erheblich vom Typus der Primärtumoren entfernt. Das Vordringen in die Muskulatur, ins Lungengewebe und in die Gefäßwände lassen an der Bösartigkeit gar keinen Zweifel.

Es wäre zum Schluß noch zu erörtern, was für Beziehungen zwischen den

gewonnenen Ergebnissen und den zahlreichen Fragen bestehen, die das Krebsproblem uns aufgibt. Ich will mich nur auf einige wenige Bemerkungen beschränken und weitgehende hypothetische Erörterungen vermeiden; solche würden auch nicht in Stillings Sinne gewesen sein. Zunächst besteht eine gewisse Analogie der beschriebenen Adenokarzinome mit dem menschlichen Krebs und dem spontanen Brustkrebs der Mäuse darin, daß nur ältere Tiere befallen werden. Eine anatomisch greifbare Ursache dafür war nicht ersichtlich, jedenfalls hat das Auftreten der Tumoren des Uterus nichts mit seiner Funktion zu tun; die Tumoren fanden sich bei Tieren, die viel, die wenig oder die gar nicht (Fall 10) geworfen hatten. Histologisch ist die interessante Tatsache zu verzeichnen, daß das ursprüngliche Adenokarzinom sich nicht nur in einen soliden Krebs verwandeln, sondern auch Formen annehmen kann, die einem Endotheliom und selbst einem kleinspindelzelligen Sarkom zum Verwechseln ähnlich sehen. Dieser Vorgang ist bei den transplantablen Krebsen der Maus bereits wohl studiert (Apolant). Indes drängte sich mir beim Durchmustern der Präparate vor allem sofort der Vergleich mit einer Gruppe menschlicher Tumoren auf, den sogenannten Endotheliomen der Parotis. Ganz wie bei diesen Tumoren finden sich neben Stellen mit zierlichen, ein- bis zweireihigen, netzartig anastomosierenden Zellzügen in buntem Wechsel solche, die einem diffusen Sarkom sowie andere, die einem weichen oder harten Krebs mit wohlbegrenzten Alveolen gleichen. Ribbert ist schon lange der Ansicht und hat sie auch eingehend durch seinen Schüler Hinsberg darlegen lassen, daß die endotheliale Herkunft der erwähnten Parotisgeschwülste sehr zweifelhaft ist, und daß die Tumoren richtiger den Krebsen zugerechnet werden müssen. Der Fall 13 bietet fraglos eine Stütze für Ribberts Ansicht, da hier die Herkunft der vielgestaltigen Bildungen aus einem Krebs, und zwar einem Adenokarzinom ganz offen zutage liegt. Nicht unerwähnt möchte ich lassen, daß man auch in den Endotheliomen und Mischgeschwülsten der Parotis gar nicht selten adenomatöse Bildungen findet, ein Umstand, der die Ähnlichkeit mit der Kaninchengeschwulst noch weiter erhöht.

Auf gesunde Tiere transplantierbar sind die Kaninchenadenome nicht oder höchstens in geringem Maße, da neun entsprechende Versuche negativ ausgefallen sind. Da wir in den Mäuse- und Rattentumoren ein so gut übertragbares Material besitzen, und das Experimentieren an Kaninchen relativ kostspielig ist, dürften sich weitere Versuche in dieser Richtung kaum lohnen. Um so mehr Interesse bietet die Tatsache, daß Transplantationen auf den Träger der Geschwulst selbst stets erfolgreich sind und unter Umständen zu massenhafter Tumorbildung führen (Fall 12). Es scheint, daß beim Kaninchen die Transplantate auf einen vorbereiteten Boden fallen müssen, daß eine Umstimmung des ganzen Organismus vorausgegangen sein muß. Man kann sich diese Umstimmung auf zweierlei Weise vorstellen: Entweder besitzen die Geschwulsttiere besondere, zum Wachstum der Tumoren notwendige Substanzen, die den gesunden Tieren fehlen (Ehrlichs athreptische Immunität), oder umgekehrt verwehren irgendwelche Stoffe bei

gesunden Tieren das Auskeimen der Transplantate, während Geschwulsttiere frei von diesen Stoffen sind oder sie bereits aufgezehrt haben. Aber selbst wenn eine dieser beiden Vorstellungen richtig sein sollte, so ist immer noch nicht damit die Tatsache erklärt, daß diskontinuierliche Metastasen bei den Kaninchenkarzinomen nicht spontan entstehen, sondern nur künstlich hervorzurufen sind.

Sollten sich unter den noch übrigen Kaninchen des Lausanner Pathologischen Instituts noch weitere Tiere mit Tumoren finden, so werde ich versuchen, den gestellten Fragen experimentell näherzukommen. Es lag mir zunächst nur daran, Stillings letzte Arbeit, soweit sich die Ergebnisse aus dem Nachlaß rekonstruieren ließen, der Öffentlichkeit zu übergeben.

L i t e r a t u r.

1. Apolant, Referat über die Genese des Karzinoms. Verh. d. D. Path. Ges. Bd. 12, S. 3. — 2. Ehrlich, Experimentelle Karzinomstudien an Mäusen. Arb. a. d. Kgl. Institut f. exp. Ther. in Frankfurt a. M. Bd. 1, S. 77, 1906. — 3. Hinsberg, Beiträge zur Entwicklung und Natur der Mundspeicheldrüsen- und Geschwülste. D. Ztschr. f. Chir. Bd. 51, 1899. — 4. Katsse, Demonstration verschiedener Geschwülste bei Tieren. Verh. d. japan. Path. Ges. Bd. 2, S. 89. — 5. Marie et Aubertin, Cancer de l'utérus chez une lapine de neuf ans. Bull. de l'assoc. franc. p. l'étude du cancer. t. 4, 1911. — 6. Ribbert, Geschwulstlehre. Bonn 1904. — 7. Stilling, Quelques mots sur le cancer expérimental. Revue suisse de méd. 1910, no. 50, p. 1511. — 8. Wagner, G. A., Über multiple Tumoren im Uterus des Kaninchens. Ztbl. f. Path. 1905, S. 131.
-

XVIII.

Ein Beitrag zur Ätiologie der Pachymeningitis interna haemorrhagica.

(Aus dem Pathologischen Institut des Augusta-Hospitals zu Berlin.)

Von

Dr. med. Boeckmann.

Seit langem besteht über die Ursache und das Wesen der Pachymeningitis interna haemorrhagica ein lebhafter Streit, der sich im wesentlichen um die Frage dreht, ob primär Blutungen eintreten, durch deren Organisation sekundär die pachymeningitischen Auflagerungen entstehen, oder ob die Pachymeningitis das Primäre und die Blutungen das Sekundäre sind.

Bei der Pachymeningitis interna haemorrhagica finden wir neben membranösen Auflagerungen an der Durainnenfläche in dem Subduralraum Blutungen, die bei Kindern, speziell Säuglingen, noch recht häufig mit einem serösen Erguß verbunden sind, so daß Virchow von einem „Hydrocephalus pachymeningiticus internus“ spricht. Dieser seröse Erguß soll nach Goepfert und Misch sehr häufig mit der Pachymeningitis des Kindesalters beginnen.

Im besonderen beobachtete Gonzalo-Lafora bei Pachymeningitis interna haemorrhagica, allerdings sehr selten, sehr kleine rundliche Gebilde an der Durainnenfläche mit einer nabelartigen Depression im Zentrum, die vereinzelt oder in Gruppen vorkommen und am äußeren Rande sehr dunkle, von blutpigmenthaltigen Zellen herrührende Farbe zeigen.