

Erklärung der Abbildungen auf Taf. I.

Über Fixation und Färbung vgl. den Text. Sämtliche Präparate sind nach Giemsa gefärbt. Die Zeichnungen sind auf Objektivhöhe aufgenommen mit Zeiss Apochr. 2 mm und Komp. Okul. 12, Nr. 1 mit Komp. Okul. 8.

el = eosinophiler Leukozyt,

emy = eosinophiler Myelozyt,

mz = Mastzelle,

pz = Plasmazelle.

Fig. 1: Herd von eosinophilen Myelozyten und Leukozyten im Epithel und Stroma des Uteruspolyphen.

Fig. 2: Mastzelle im Werden aus dem Epithel des Nasenpolyphen Nr. 2.

Fig. 3: Spindelförmige basophilgekörnte Zellen von Mastzellencharakter aus dem Stroma des Uteruspolyphen.

Fig. 4: Plasmazellen aus dem Stroma des Nasenpolyphen Nr. 2.

XI.

Über Substitution von Bindegewebe und Leberparenchym durch Karzinome.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Greifswald. Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. P. Grawitz.)

Von

Dr. med. Ernst Hannemann, I. Assistenten am Institut.

(Hierzu Taf. VII.)

Über das Verhalten der krebsigen Wucherung gegenüber dem angrenzenden Bindegewebe besteht seit langer Zeit eine geteilte Meinung. Einmal wird über die Genese der Karzinome behauptet, daß sie rein auf das Epithel zurückzuführen sei. Diese Anschauung ist wohl heute die allgemein anerkannte. Sie wird auch von Borst in seinem Geschwulstwerke als richtig anerkannt. Demgegenüber behauptet eine kleine Gruppe von Forschern, an ihrer Spitze Ribbert, daß der erste Impuls zur krebsigen Wucherung vom Bindegewebe ausgehe. Und zum dritten finden sich etliche zu einem vermittelnden Standpunkte bereit, die in den Veränderungen des Bindegewebes wohl vorbereitende Maßnahmen erblicken, aber letzten Endes doch auch dem Epithel die Ursache der krebsigen Wucherung zuschreiben.

Ribbert begründet seine Anschauungen mit Befunden, die er an einer großen Reihe von Karzinomen erheben konnte, welche ganz im Beginne ihrer Entwicklung standen. Seine Beobachtungen sind zusammengefaßt in einer 1907 erschienenen Schrift: „Die Entstehung des Karzinoms“. Ich zitiere aus dieser Arbeit einzelne mir hier besonders wichtig erscheinende und für mein Thema in Betracht kom-

mende Abschnitte. So z. B. Seite 15: „In meiner ersten und in allen späteren Mitteilungen hob ich nun hervor, daß niemals das Epithel in unbeteiliges Bindegewebe eindränge, daß dieses vielmehr regelmäßig vorher eine ähnliche Metamorphose durchmache, wie wir sie bei entzündlichen Prozessen zu sehen gewohnt sind. Und ich betonte weiter, daß diese Veränderung unmöglich nebensächlich sein könne, daß sie vielmehr erst das Einwachsen nicht nur möglich mache, sondern direkt auslöse. Auf diesem Boden stehe ich auch heute noch.“ Bei der Beschreibung der einzelnen Fälle spricht er dann bald von einem zellreichen, bald von einem kleinzellig infiltrierten Bindegewebe. Z. B. Seite 56: „Wir sehen das Bindegewebe zellreich, teilweise rundzellig infiltriert. Da, wo es zellig ist, sieht man nur noch undeutliche faserige Grundsubstanz, sie ist etwas homogener als sonst, aber auch noch anderweitig verändert. Denn in dem Bindegewebe fehlen . . . alle elastischen Fasern. Es hat also mit der Wucherung in der Kutis zugleich eine Auflösung dieser Elemente stattgefunden. Man könnte allerdings auf den ersten Blick fragen, ob nicht das zellreiche Bindegewebe ganz neu gebildet und deshalb ohne elastische Fasern sei; aber dem widerspricht entscheidend der Umstand, daß es sich in ungefähr gleicher Höhe mit dem nicht veränderten Bindegewebe in der Umgebung und in der normalen Hauptlinie befindet, und daß in dieser die elastischen Bestandteile vollkommen entwickelt sind.“ Auf Seite 59 spricht Ribbert von einem mit Zellvermehrung einhergehenden Umbau der Bindesubstanz. Seite 70: „In dem Vorstadium der Hautkarzinome sehen wir auf der einen Seite eine Zunahme des Bindegewebes, die manchmal in engen Grenzen bleibt und sich nur durch mäßige Vermehrung der Zellen auszeichnet, meist aber mit einer ausgedehnten Zellvermehrung im Sinne einer zelligen Infiltration einhergeht, wie wir sie bei chronischen Entzündungen zu sehen gewohnt sind. . . . Es ist selbstverständlich, daß ein derartig beschaffenes Gewebe, auch abgesehen von dem Zellreichtum, nicht mehr die Zusammensetzung normaler Bindesubstanz hat. Es fehlen in ihnen auch die Fibrillen und die elastischen Elemente, oder sie sind wenigstens vermindert. . . . Die Vorgänge im Bindegewebe bedeuten nicht nur die Umwandlung der früher dort vorhandenen Teile, also nicht nur eine einfache entzündliche Infiltration, sondern die Einschiebung einer mehr oder weniger dicken neuen zellreichen Gewebsschicht zwischen das Epithel und die übrige Bindesubstanz.“

Die hier in Auszügen mitgeteilten Ansichten finden sich auch in der 1914 erschienenen Geschwulstlehre wieder.

Über die Entstehung des Karzinoms urteilt Borst in seinem Werke über die Geschwülste anders als Ribbert, wie ich oben schon erwähnte. Ich will mich hier nicht auf eine Diskussion dieses Themas einlassen, da es sich zu weit von meiner Aufgabe entfernen würde. Über den Befund im angrenzenden Bindegewebe steht Borst aber im ganzen auf demselben Standpunkte wie Ribbert. In seiner Lehre von den Geschwülsten sagt er auf Seite 619: „Über die Entstehung der sogenannten kleinzelligen Infiltration im Stroma der Karzinome und in der

Umgebung der letzteren herrschen verschiedene Ansichten. Ribbert, v. Hansemann und andere halten die dabei hervortretenden kleinen einkernigen Rundzellen für typische Lymphozyten, zumal auch die Blutgefäße solche reichlich enthielten. Heidemann (Grawitz) hält die Rundzellen für erwachte, vorher unsichtbar gewesene Bindegewebzellen. Diese Meinung hat mit Recht keine Unterstützung erfahren. Ich halte die kleinzeligen Infiltrate nicht alle für gleichwertig bezüglich ihrer Entstehung; manchmal mag es sich um leukozytäre (lymphozytäre) Infiltration handeln; häufig aber liegt eine kleinzelige Wucherung des Bindegewebes vor.“

Im großen und ganzen also kein nennenswerter Unterschied gegen die Ribbertschen Ansichten. Es handelt sich nach diesen Autoren demnach bei der so genannten kleinzeligen Infiltration in der Umgebung der Karzinome bald um eine Einwanderung von Blutelementen, bald um eine kleinzelige Wucherung des Bindegewebes. Wann nun eins von beiden in Frage kommt, kann der Leser leider nicht entscheiden. Es bleibt ihm also immer die Wahl. Die Einwanderung von Blutelementen zu verstehen, wird ihm ja nicht schwer fallen, da er von Anfang an damit, sozusagen, aufgezogen wurde. Aber wie soll er zu einem Verständnis des Wucherungsprozesses kommen? Es ist zunächst wirklich nicht verständlich, wie ein derbes, fibroelastisches Gewebe mit ganz vereinzelten Gewebskernen ohne ausgebildete Zellen mit Zellenleib und Kern wuchern soll. Hier besteht in der pathologischen Histologie, wie sie noch heute fast überall gelehrt wird, eine große Lücke. Es wird nirgends klar und verständlich auseinandergesetzt, wie dieses zunächst sehr derbe Gewebe unter Schwund der leimgebenden und elastischen Grundsubstanz in ein kleinzeliges und schließlich in Granulationsgewebe übergehen kann. Man behilft sich an dieser Stelle mit Worten, mit denen der Leser keinen rechten Begriff verbinden kann.

Diese Lücke in der pathologischen Histologie zu füllen, hat Grawitz mit seinen Schülern bereits Anfang der 90er Jahre unternommen. Er hat selbst in seinem 1893 bei Richard Schoetz, Berlin, erschienenen Atlass der pathologischen Gewebelehre den Weg gewiesen, wie man zum Verständnis solcher Vorgänge kommen könne. Aber dieser Atlas ist damals von den führenden Pathologen in Verruf erklärt worden, und es hat den Anschein, als ob alle die dort niedergelegten wichtigen Entdeckungen gegenwärtig der Vergessenheit anheimgefallen seien. Es muß allerdings anerkannt werden, daß doch auch einzelne Forscher die von Grawitz damals herausgebrachten Arbeiten mit Genugtuung begrüßten. So schreibt Unna (Berliner klinische Wochenschrift 1892, Seite 1240): „Ich halte es für ein Glück für die allgemeine Pathologie, daß durch die bekannten Aufsätze von Grawitz über die Schlämmerzellen das Augenmerk aller Fachgenossen wieder einmal auf die Herkunft der Zellen des Bindegewebes unter pathologischen Verhältnissen gerichtet wird. Hoffentlich wird diese neue Periode der alten Frage nicht vorübergehen, ohne uns mit einer solchen Fülle neuer Methoden und neuer Tatsachen zu bereichern, daß nach Abschluß derselben alle Pathologen in dem Urteil einig sind:“

Es war gut, daß die alte Frage wieder einmal auf die Tagesordnung gesetzt wurde. Mit der einfachen Negation der Schlummerzellen, als einer ungenügend gestützten Hypothese, ist auch für die Gegner von Grawitz doch die Tatsache nicht aus der Welt geschafft, daß wir jeden Augenblick innerhalb der zellarmen fibrösen Gewebe, z. B. der Haut, von einer Zellenfülle überrascht werden, deren Ursprung uns durch die bisher bekannten Faktoren mitotischer und amitotischer Teilung präexistenter Zellen und durch Emigration von Blutzellen nicht genügend erklärt wird.“ Leider hat sich die von Unna damals gehegte Hoffnung nicht erfüllt. Es blieb bei der schroffen Ablehnung aller unter Grawitz fertiggestellten Arbeiten. Ich habe hier besonders die im 129. Bande von Virchows Archiv erschienene Arbeit von Heidemann im Auge, der sich in dieser Abhandlung mit der Erklärung der kleinzelligen Infiltration bei den Karzinomen befaßt. Ganz besonders v. Hansemann (Virchows Archiv Bd. 133) hat diese Arbeit heftig angegriffen und bemängelt. Er hat besonders auszusetzen, daß bisweilen vom Entstehen und Werden der Zellen gesprochen werde, als habe man diese Vorgänge tatsächlich gesehen, während es sich in Wirklichkeit doch nur um geschlossene Vorgänge handle, die aber eben doch nicht zu beweisen seien. Er lehnt die von Heidemann gegebene Erklärung strikt ab und bleibt dabei, daß die kleinzellige Infiltration aus Blutelementen bestehe. Dem Einwande, daß man das Hervorgehen der Zellen aus der Grundsubstanz nicht direkt beobachten und also auch nicht beweisen könne, war damals für die große Menge schwer zu begegnen. Und anderseits war ja auch die Erklärung durch eine Einwanderung von Blutzellen für die große Menge so leicht verständlich und so allgemein als sicher angenommen, daß Heidemann bzw. Grawitz wohl kaum auf eine Nachprüfung ihrer Ergebnisse rechnen konnten. Und so sind denn die damals allgemein gültigen Ansichten auch heute noch allgemein gültig, trotz zahlreicher entsprechender Arbeiten der Grawitzschen Schule. Es fehlte vor allem immer ein Verfahren, durch das einwandsfrei die Ansichten von Grawitz sich beweisen ließen. Dies Verfahren wurde uns endlich an die Hand gegeben durch die Entdeckung der Möglichkeit, lebende Gewebe außerhalb des Körpers weiterzuzüchten, die von Harrison und Carrel gemacht wurde. Dies Verfahren wurde von Grawitz angewendet, freilich nicht in derselben Absicht, wie es die Entdecker getan hatten. Es lag Grawitz vor allem daran, festzustellen, welcher Art die Veränderungen seien, die das Gewebe selbst erlitt, während bekanntlich die Entdecker ihr Augenmerk nur auf das Geschehen außerhalb des Gewebes gerichtet hatten. Über diese Versuche, die 1913/14 von Grawitz, Schlaefke, Uhlig und mir angestellt worden sind, ist in einer Reihe von kleinen Abhandlungen berichtet worden (Grawitz, D. med. Wschr. 1913, Nr. 28, wo das Hervorgehen der Zellen unter den Augen des Beobachters in Korneastückchen beschrieben und abgebildet ist. Ferner 1. Zellenbildung in Kornea und Herzklappe; 2. Auswanderung der Cohnheimischen Entzündungsspieße; 3. Erklärungen der Photogramme über zellige Umwandlung von fibroelastischem Gewebe. Diese drei bei Hans Adler, Greifswald, erschienen;

4. Abbau und Entzündung des Herzklappengewebes, bei Richard Schoetz, Berlin). Ich selbst habe kürzlich noch in zwei Abhandlungen in Virchows Archiv die bei den Versuchen beobachteten Vorgänge beschrieben. Deshalb will ich mich hier auf eine Abbildung aus diesem Gebiete beschränken. Die Zeichnung auf Taf. VII ist nach einem Präparat angefertigt, welches vom Herzklappengewebe der Katze stammt, das 6 Tage im Brutschrank gelegen und fünfmal frisches Plasma erhalten hat. Es ist gezeichnet bei der Vergrößerung: Zeiß, Linse 4 mm, n. A. 0,95, Okular 4. Das ganze Gesichtsfeld zerfällt bei flüchtiger Be trachtung in zwei deutlich unterschiedene Abschnitte, den oberen zellreichen und den unteren fibrillären, zellarmen. In den untersten Abschnitten haben wir noch fast unverändertes derbes fibroelastisches Herzklappengewebe vor uns, in dem man, bei a z. B., einen normal vorkommenden länglichen Bindegewebeskern erkennt. Nun fällt sofort auf, daß überall an den Bündelgrenzen äußerst feine, schmale Stäbchen erscheinen, die Kernfarbstoffe nur sehr schwach aufnehmen. Sie sind bei b dargestellt. Bei stärksten Vergrößerungen kann man sich überzeugen, daß diese Stäbchen tatsächlich in den Fibrillenbündeln liegen und nicht etwa in Spalten, daß sie also den Fibrillen selbst angehören. Ganz im Anfang erscheint solch schmales Stäbchen als kleine Anschwellung der Faser, die leicht gekörnt ist, ohne daß zunächst Chromatinsubstanz zu erkennen wäre. Durch den leicht gekörnten Charakter erweist sich die Faser an dieser Stelle als protoplasmatisch. Sie hat also den fibrillären Zustand hier verloren und ist in den protoplasmatischen übergegangen. Erst bei etwas längerem Bestehen des stärkeren Einwirkens von Nährplasma auf das Gewebe erscheinen nun in dieser ersten protoplasmatischen Anschwellung feinste Chromatinstäbchen, die nun allmählich eine Anreicherung erfahren, so daß wir schließlich mit den Kernfarbstoffen einen Kern darstellen können. Über die wahrscheinlichste Erklärung dieses Erscheinens von Chrematin in den protoplasmatischen Anschwellungen habe ich mich an anderer Stelle ausführlich verbreitet und will deshalb eine Wiederholung hier vermeiden. Diese Kernspindeln werden nun nach und nach größer, wie bei c zu sehen ist. Sie nehmen eine nach Art eines Hobelspanns gedrehte Konfiguration an, was entsprechend dem Faserverlauf ja leicht verständlich ist. Allmählich wird nun auch hier und da in den Chromatinansammlungen ein Kernkörperchen sichtbar, z. B. bei d. Nachdem dann der so entstandene Kern eine etwas rundliche Form angenommen hat, wie bei e, ist der Kern zu einer kleinen Rundzelle fertig. Das Protoplasma des Zellenleibes wird von der protoplasmatisch veränderten ursprünglichen Faser geliefert.

Liegt die erste Anschwellung an der Gabelung eines Faserbündels, so kommen wohl später Kerne zum Vorschein, die mit einer Krebsschere am besten zu vergleichen wären, wie etwa bei f zu erkennen ist. Durch Abschnürungen entstehen dann aus größeren gedrehten und krebsscherenförmigen Kernen mehrere Kernabschnitte, von denen sich jeder zu einem fertigen Kern allmählich entwickelt.

An verschiedenen Stellen, bei g, sieht man noch deutlich die ursprüngliche

Faser in ihrem teilweise gewundenen Verlaufe angedeutet. Hier sieht man nun, wie in der einen Anschwellung sich durch Teilung bzw. Abschnürung der Kernspindel mehrere, bis zu vier, Kerne gebildet haben. Die protoplasmatisch gewordene Faser ist noch im Zusammenhange, so daß also noch keine Abteilung zu einzelnen Zellen stattgefunden hat. Diese Bilder haben oft Anlaß dazu gegeben, in Spalten des Gewebes mehrere hintereinander liegende Leukozyten anzunehmen, während es sich in Wirklichkeit um den eben beschriebenen Vorgang handelt, und Leukozyten hierbei gar nicht in Frage kommen. Man muß sich nur die Mühe geben, derartige Bilder mit den stärksten Vergrößerungen zu untersuchen und die verschiedensten Färbungsmethoden anzuwenden. Dann wird es jedem leicht gelingen, in vielen Fällen derartige noch zusammenhängende Zellkomplexe aufzufinden und sich so von ihrem Hervorgehen aus einem Faserbündel zu überzeugen.

Hat sich nun das aus der ursprünglichen Faser entstandene Protoplasma um die einzelnen Kerne konzentriert und sich in einzelne Teile getrennt, so sind wiederum eine Anzahl runder, kleiner Zellen entstanden. Auf diese Weise kann nach und nach fast die ganze fibrilläre Grundsubstanz zu kleinen Rundzellen umgebildet werden, wie wir es auf der oberen Hälfte unserer Zeichnung sehen. Nur noch ganz wenige Reste von Grundsubstanz erscheinen zwischen den vielen Zellen.

Neben zahlreichen runden Kernen treten an einigen Stellen, so bei *k*, gelappte hervor. Hier und wieder sind Zellen erkennbar, deren Protoplasma deutlich eine besondere Affinität zum Eosin aufweist. Einzelne von diesen, z. B. bei *i*, zeigen auch deutlich eosinophile Granula. Bei *k* finden sich Zellen mit mehreren Kernen, die man also wohl mit Recht als Riesenzellen bezeichnen darf.

Zusammenfassend wiederhole ich nochmals kurz das Ergebnis: Derbes Bindegewebe, in dem man normalerweise nur ganz vereinzelt hier und da einen langgestreckten Kern ohne zugehörigen Zellenleib erkennt, sieht nach einem mehrtägigen Aufenthalt im Brutschrank bei reichlichem Nachfüttern mit frischem Plasma aus wie Granulationsgewebe. Die Fasern, kollagene wie elastische, sind größtenteils geschwunden, und an ihrer Stelle findet sich Zelle neben Zelle mit Zellenleib, Kern und Kernkörperchen. Leukozyten kommen für die Erklärung dieser Zellen nicht in Frage; denn sie waren nicht vorhanden, weder im Plasma noch, wie Kontrollpräparate zeigten, im Gewebe.

Wenn wir freilich auch unter dem Mikroskop nur das Entstehen der Zellen in der Kornea und nicht im Herzklopfen-Bindegewebe beobachtet haben, so wird doch jeder unbefangene Leser zugeben müssen, daß die seinerzeit von v. Hansemann gemachten Einwände nicht mehr stichhaltig sein können. Die Zellen sind tatsächlich entstanden, geworden aus Fasern. Wie anders hätten sie sonst in den Präparaten auftreten können? Und wer sich einmal die Mühe machen wollte, in meinen zitierten Aufsätzen über die in Frage kommenden Vorgänge nachzulesen, wird zu dem Ergebnisse kommen, daß auf diese Weise zwangsläufig sich die Zellen aus dem Gewebe herleiten lassen. Nachdem ihm einmal der Weg für die richtige Beobachtung solcher in Frage kommender Präparate

gezeigt worden ist, wird dann auch jeder an jedem beliebigen Objekte diese Vorgänge immer wieder bestätigt finden. Vor allem aber kann ich auch hier nicht dringend genug die Mahnung wiederholen, unsere Versuche nachzuahmen, und zwar in derselben Weise nachzumachen, wie wir sie gemacht haben, damit nicht bei anderer Versuchsanordnung etwa andere Ergebnisse zu andern Deutungen führen. Ich zweifle nicht, daß dann so mancher, der heute vielleicht noch unseren Angaben skeptisch gegenübersteht, sich bald von ihrer Richtigkeit überzeugen wird. Wie ich schon in einer andern Abhandlung sagte, ist es nicht mehr möglich, die Umwandlung des derben fibroelastischen Bindegewebes in Zellen abzuleugnen. Es fehlt auch heute schon nicht mehr an Stimmen, die sich, wenn auch zögernd und vorsichtig, zugunsten unserer Anschauung erheben. Wenigstens fasse ich es so auf, wenn P. Ernst im Handbuche der allgemeinen Pathologie von Krehl-Marchand Bd. 3 auf Seite 244 sagt: „Es scheint uns nicht berechtigt, eine zellige Umbildung der Interzellulärsubstanzen, etwa aus unsichtbar gewordenen zellwerten Elementen, von vornherein zu leugnen. Die neuere Naturwissenschaft hat größere Wunder erlebt.“

Ich habe weiter (a. a. O.) darauf aufmerksam gemacht, daß die von uns in den Kulturpräparaten gewonnenen Zellen bisweilen eine solche Übereinstimmung mit Leukozyten und Lymphozyten sowohl in Färbung als auch Form aufwiesen, daß jeder, dem über die Herkunft dieser Zellen nichts gesagt würde, sie für Blutelemente halten würde. Nach diesen Ergebnissen glaube ich es für schwer möglich halten zu dürfen, Zellen bindegewebiger und hämatogener Abstammung sicher zu unterscheiden, wenigstens mit den zurzeit bekannten Methoden. Es mag einer späteren Zeit vorbehalten bleiben, uns hierüber genauere Aufschlüsse zu geben.

Die Wichtigkeit unserer Ergebnisse beruht nun einmal darin, daß nach dem Rückbildungsprozeß des derben Bindegewebes zu Zellen es verständlich wird, wie diese Zellen jetzt wuchern können. Nun können mitotische und amitotische Teilungsvorgänge der Zellen sehr wohl stattfinden, so daß schließlich an Stelle des derben Bindegewebes ein weiches, zellreiches Granulationsgewebe entsteht. Auf diese Weise ist die vorhin bezeichnete, so auffallende Lücke ausgefüllt. Zum andern braucht man nicht mehr die Wanderung der weißen Blutkörperchen im Gewebe heranzuziehen. Man ist also des Nachweises überhoben, daß diese Elemente wirklich im derben Gewebe irgendwie längere Strecken zurücklegen. Dieser Nachweis wird wohl, wie wiederholt in der Literatur zu lesen ist, überhaupt nicht möglich sein. Ich halte ihn schon aus dem Grunde nicht für möglich, weil eben die Leukozyten gar keine irgendwie in Betracht kommenden längeren Wege im derben Gewebe zurücklegen. Mit dem Durchtritte durch die Gefäßwandung in das perivaskuläre Gewebe hinein dürfte wohl die Wanderung der Leukozyten ihr Ende erreicht haben.

Wie weiter oben angeführt wurde, stellte Ribbert in seinen Untersuchungen fest, daß an den Stellen der kleinzelligen Infiltration nur noch undeutliche faserige Grundsubstanz zu erkennen sei. In dem Bindegewebe fehlen die elastischen Fasern.

Er kommt zu dem Ergebnisse, daß das Gewebe hier einen Umbau erlitten haben müsse. Die Plasmakulturen lehren, daß die Fasern zum Aufbau der Zellen verbraucht sind.

Wenn ich diese, allerdings wegen mangelnder Kenntnis der genaueren Vorgänge wenig eingehend und verständlich geschilderten Zustände des Bindegewebes mit den von uns gefundenen Erscheinungen vergleiche, so kann ich nur erklären, daß sie schließlich dasselbe feststellen, nur ohne eben die Einzelheiten des zelligen Umbaues geben zu können. Was ist es denn weiter, was Grawitz und seine Schüler immer wieder haben klar machen wollen, als daß das derbe fibroelastische Gewebe einen Umbau erlitte? Ich verweise hier auf meine in Virchows Archiv erschienene Arbeit: Über Zellenbildung aus den Fasern des fibroelastischen Gewebes. Dort sind die Einzelheiten hervorgehoben. Man wird sich beim Studium der dort geschilderten Vorgänge überzeugen können, daß bei dem Umwandlungsprozesse das derbe Gewebe allmählich seine Struktur verliert, daß die Fasern, elastische wie kollagene, verschwinden, und an ihrer Stelle vollkommen ausgebildete Zellen erscheinen. Und zwar ist die Zellenbildung eine so mannigfache, daß man auf diesem Wege wirklich alle bei der kleinzelligen Infiltration vorkommenden Zellarten erklären kann. Es ist wirklich überflüssig, zur Erklärung etwa noch die Leukozyten heranzuziehen.

Daß ja auch die Immigration selbst ihre Anhänger in dem Falle der kleinzelligen Infiltration bei den Karzinomen nicht befriedigen kann, ersieht man ohne weiteres aus den Resultaten, zu denen sie hierbei kommen. So Ribbert in seiner Entstehung des Karzinoms, Bonn 1907, Seite 70: „Die Vorgänge im Bindegewebe bedeuten nicht nur die Umwandlung der früher dort vorhandenen Teile, also nicht nur eine einfache entzündliche Infiltration, sondern die Einschiebung einer mehr oder weniger dicken neuen, zellreichen Gewebsschicht zwischen das Epithel und die übrige Bindesubstanz. Man sollte nach diesem Satze glauben, daß die Umwandlung des Gewebes mit einer Infiltration durch Leukozyten identisch sei. Wie dem aber auch sein möge, die Infiltration allein genügt nicht zur Erklärung der vielen kleinen runden Zellen, wie ja auch schon Unna damals festgestellt hat (weiter oben!). Es ist nun nicht recht erfindlich, warum man sich so energisch den von der Grawitzschen Schule gegebenen Erklärungen entgegensemmt. Wenn doch ein Weg zur Erklärung dieser Vorgänge gewiesen wurde, und man so sehr in Verlegenheit um einen solchen war, warum denn in aller Welt nahm man sich nicht die Mühe, diesen Weg auf seine Gangbarkeit hin nachzuprüfen? Aber hoffentlich hat die Massensuggestion der Immigrationshypnose so weit nachgelassen, daß man wenigstens jetzt zu einer Nachprüfung unserer Ergebnisse und Erklärungen kommen wird¹⁾.

¹⁾ Den Anfang davon findet man in der Arbeit von Marchan'd, „Über die Veränderungen des Fettgewebes nach der Transplantation in einen Gehirndefekt, mit Berücksichtigung der Regeneration desselben und der kleinzelligen Infiltration des Bindegewebes“. Zieglers Beitr. Bd. 66, H. 1. Eine eingehende Kritik hierüber ent-

Ich möchte hier noch auf eine Arbeit von Mühlmann speziell eingehen (Archiv für Entwicklungsmechanik Bd. 28), der die Zellen am Rande des Karzinoms nicht für Bindegewebszellen halten zu können glaubt, weil die Interzellulärsubstanz gegen die zelligen Massen zurücktrete, die Zellen oft oval seien, oft vollkommen rund, und keine Fortsätze mehr hätten. Auch für Leukozyten kann er diese Zellen nicht ansehen. Er findet, daß so ganz unabhängig voneinander die Zellen nicht seien, indem man eine Reihe von Zellen in einer Gruppe finden könne, welche mit den Rändern angepaßt aneinanderliegen, eine unfärbbare oder schwach Eosin aufnehmende Zwischenlage bildend. Weiter stellt er fest, daß diese Zellen in einer Reihe nacheinander bald in einer geraden, öfters aber in einer gebogenen Linie kettenartig liegen. Mühlmann kommt zu dem Ergebnisse, daß es sich hier um Blastozyten handle, unter denen er Epithelien zu verstehen scheint, die in der Ernährung zurückgeblieben sind. Ich will mich nicht auf eine kritische Besprechung dieser Arbeit einlassen, sondern will nur darauf hinweisen, daß Mühlmann wegen dieser merkwürdigen Anordnung der Zellen nicht gezwungen ist, diese als etwas anderes denn als Abkömmlinge des Bindegewebes zu halten. Derartige Bilder sind uns bei unseren Kulturversuchen des öfteren zu Gesicht gekommen. Man findet oft eine ganze Reihe von Zellen hintereinander liegend, wobei noch keine vollkommene Trennung zu einzelnen Zellen stattgefunden hat, nachdem sich aus der ursprünglichen Faser mehrere Zellen gebildet haben. Auch auf diese Vorgänge bin ich an anderer Stelle ausführlich eingegangen und habe auch davon auf Taf. VII, *g* Abbildungen beigebracht¹⁾.

Da also die zellige Umwandlung des Bindegewebes in einwandfreier Weise jetzt als möglich festgestellt worden ist, da aus dem Bindegewebe Zellen hervorgehen können, die mit Leukozyten und Lymphozyten eine außerordentliche Ähnlichkeit besitzen, da aber fernerhin die Wanderung der Blutelemente im Gewebe ein problematischer Vorgang ist, so bin ich der Ansicht, daß man in den vielen kleinen runden Zellen in der Umgebung der Karzinome eben nicht Leukozyten bzw. Lymphozyten, in ihrer Anhäufung also nicht einen Leukozytenwall sehen darf, sondern daß alle diese Zellen sich von dem derben Bindegewebe ableiten.

Als vor nunmehr 27 Jahren Grawitz mit seiner Lehre, daß aus dem derben Bindegewebe sich Zellen entwickeln könnten, in die Öffentlichkeit trat, warf man ihm unter anderem vor, er gehe von der Zellularpathologie ab, nach der immer nur wieder jede Zelle aus einer andern Zelle hervorgehen könne. Dieser Vorwurf war in der schroffen Art sicher schon damals nicht berechtigt. Denn es gab doch

hält die Diss. von Alex. Roscher, „Über den Abbau des Bindegewebes durch primäre und sekundäre Hautkrebs“. Greifswald 1919.

¹⁾ P. Grawitz, Erklärung der Photogramme, Seite 6: „Nach der alten Theorie scheinen sich hier Leukozyten in Spalten des Bindegewebes, reihenförmig aufmarschiert, hintereinander zu schieben, während die Lupe hier sehr deutlich zeigt, daß im Laufe des elastischen Systems Kernbänder teils in zusammenhängender Spiralform, teils nach Abschnürung von Fragmenten runde Kerne geliefert haben.“

schon zu jener Zeit eine ganze Reihe von Forschern, so Flemming, die sich für das Hervorgehen der Fasern aus Zellen direkt einsetzten. Freilich ist ja besonders dies Gebiet der Entwicklungsgeschichte auch heute noch ein wenig klares. Der Streit, ob die embryonalen Bindegewebszellen sich direkt zu Fasern umbilden, ist auch heute noch nicht entschieden. Nach dem Handbuche der Entwicklungsgeschichte von Keibel und Mall (Seite 302) „scheint das Gewicht der Tatsachen zurzeit entschieden zugunsten der intrazellulären Entstehung der Bindegewebsfasern zu sprechen“. Jedenfalls also scheint doch die Mehrzahl der Forscher die Wichtigkeit der Zelle selbst bei diesem Vorgange jetzt anerkannt zu haben. Eine ganze Reihe, die von Golowinski im 33. Bande der anatomischen Hefte zusammengestellt ist, nimmt sogar an, daß jede Zelle des embryonalen Bindegewebes sich zu einer Faser auswachse. So Valentin, Kusnetzoff, Obersteiner, Henle-Merkel, Young, W. Kräuse, Spalteholz (Anat. Anz., Ergänzungsheft zu Bd. 29) kommt zu dem Ergebnisse, daß die elastischen Fasern in einem vollständigen oder jedenfalls fast vollständigen Schlaufe von Protoplasma stecken, dem zahlreiche Kerne eingelagert sind. Er sagt dann weiter wörtlich: „Meiner Ansicht nach geben also die elastischen Fasern des Ligamentum nuchae bis zu ihrer vollen Entwicklung die ursprünglichen Beziehungen zu ihren Bildungszellen nicht auf; sie entstehen intrazellulär und bleiben auch später vollständig oder wenigstens in der Hauptsache intrazellulär. . . . Wenn es uns auch im ersten Augenblicke etwas ungewöhnlich vorkommt, die Bindegewebsfasern mit ihren starken qualitativen und quantitativen Differenzen vom Protoplasma eventuell auch im ausgewachsenen Zustande als Zellbestandteile auffassen zu sollen, so erinnere ich daran, daß diese Unterschiede z. B. an den Fettzellen nach beiden Richtungen hin wesentlich kleiner sind; und doch zweifelt heute niemand mehr daran, daß auch die größten Fetttropfen nur Teile der zugehörigen Zelle sind. Ich glaube, wenn wir nur erst darauf achten, werden wir auch unter normalen Verhältnissen die Lebenserscheinungen in den Bindegewebsfasern und ihren zugehörigen Zellen sehr viel ausgesprochener finden als bisher, wo wir meistens das Schwergewicht auf die Verhältnisse der Fasern, des quantitativ überwiegenden Bestandteiles, legten und Zellen und Fasern als etwas Getrenntes betrachteten. Beide scheinen aber, wenigstens bei den typischen Vertretern der Bindegewebsfasern, auch im ausgewachsenen Zustande zusammenzugehören und ein einheitliches Ganzes zu bilden, wie die Fettkugel und die sie umhüllende Zelle.“

Es hat doch jedenfalls den Anschein, als ob auch unter den Normalanatomen sich mehr und mehr die Ansicht durchsetzen wolle, daß die Fasern umgewandelte Zellen seien. Bei pathologischen Prozessen ist es meiner Ansicht nach keine schwierige Aufgabe, zu sehen, wie z. B. bei der Bildung von Narbengewebe aus Granulationsgewebe sich die Zellen allmählich immer mehr zu spindeligen Gebilden auswachsen, die schließlich eben nicht mehr die Merkmale einer Zelle besitzen, sondern schon wie Fasern erscheinen. Die Zellen gehen direkt in Fasern über, dabei bleiben dann in dem so entstandenen Gewebe nur vereinzelte Kerne sichtbar,

die Mehrzahl derselben geht in einen Zustand über, den wir nicht mehr durch Färbung darstellen, also nicht mehr wahrnehmen können. Hierauf komme ich gleich noch einmal zurück. Was nun Grawitz und seine Schüler behaupten, ist das, daß sich dieser Prozeß der Bildung von Fasern aus Zellen rückläufig abspielen kann. Hierbei treten, wie schon an anderer Stelle ausführlich mitgeteilt worden ist, an den Rändern der Fibrillenbündel kleine protoplasmatische Anschwellungen auf, d. h. die Faser erfährt an dieser Stelle eine protoplasmatische Umwandlung oder Schmelzung. Und in dieser Anschwellung werden dann bei weiterem Fortschreiten des Vorganges kleinste Chromatinkörnchen sichtbar. Ich habe seinerzeit die Vermutung ausgesprochen, daß an diesen Stellen früher, d. h. bei der ersten Bildung der Fasern aus Zellen, hier die Reste der Kerne in vielleicht molekularer Verteilung zurückgeblieben sind, so daß sie also für unser Auge nicht mehr erkennbar waren. Tatsächlich hat also Grawitz, wogegen er sich auch immer energisch verwahrt hat, niemals eine Interzellularpathologie begründet. Er wollte nur die starren Dogmen der Zellulärpathologie erweitern, wenn ich so sagen darf. Er wollte beweisen und hat tatsächlich jetzt auch bewiesen, daß die vollkommen ausgebildete Zelle mit Zellenleib und Kern mit Kernkörperchen nicht die letzte Lebenseinheit sein könne¹⁾.

Ich glaube, daß man unter diesem Gesichtswinkel auch jene Versuche betrachten kann, die zuerst von Paton Rouse ausgeführt worden sind. Dieser Forscher hat bekanntlich durch ein zellenfreies Filtrat eines Osteochondrosarkoms vom Huhn diesen Tumor auf andere Hühner übertragen. Andern Forschern ist es dann gelungen, diese Übertragung auch durch ein Filtrat zu bewirken, das ein Berkefeld-Filter passiert hatte. Da dies auch die kleinsten Lebewesen zurückhält, so ist klar, daß für die Übertragung solche, z. B. Parasiten, nicht in Frage kommen können. v. Hansemann glaubt, daß wohl die Stoffwechselprodukte von Parasiten in Frage kommen könnten. Ich halte es durchaus für möglich, daß bei dieser Übertragung solche molekularen Chromatin- bzw. Kernsubstanzen eine Rolle spielen, wie ich sie vorhin bei der Entstehung von Zellen aus Fasern andeutete. Diese könnten sehr wohl imstande sein, selbst ein Berkefeld-Filter zu passieren. Daß wahrscheinlich Teile der Kerne der Tumorzellen bei der Übertragung wichtig sein können, erscheint mir aus dem Grunde plausibel, weil ja auch bei der Befruchtung nur der Kern bzw. Teile von ihm die Hauptrolle spielen, während der Zellenleib mehr oder minder eine Nebensächlichkeit ist. Wie man in der Physik schließlich vom Molekül zum Atom kam, so wird man auch wohl in der Histologie nicht mehr allzu lange der Zelle die Rolle der letzten Einheit zuschreiben können. Man wolle diese Erklärung nicht als eine Prophezeiung ansehen, sondern als Erwägungen, die sich dem Beobachter aufdrängen, wenn man in den Plasmakulturen vom Herzklappengewebe in den zarten proto-

¹⁾ P. Grawitz, „Die Lösung der Keratitisfrage unter Anwendung der Plasmakultur“- Nova Acta Vol. 104 der Leop. Carol. Akademie der Naturforscher.

plasmatischen Anschwellungen die allerfeinsten Kernanfänge in Gestalt jener oben beschriebenen Chromatinbröckelchen auftauchen sieht.

Nachdem ich nun im vorigen Abschnitte erörtert habe, daß die Ansammlungen der vielen kleinen runden Zellen in der Umgebung der Karzinome als eine zellige Auflösung des angrenzenden Bindegewebes anzusehen ist, werde ich mich im nächsten Abschnitte mit der Frage zu befassen haben, weswegen denn das Bindegewebe diese Veränderungen eingeht.

Es besteht wohl heute kein Zweifel mehr darüber, daß die Karzinome, vielleicht durch ihren Stoffwechsel, Produkte liefern, welche bei längerem Bestehen des Tumors auf den Organismus des Trägers außerordentlich schädigend einwirken. Ich finde diese Ansicht in unsrern zurzeit führenden Geschwulstwerken von Borst und Ribbert bestätigt. Aus dem Ribbertschen Werke führe ich an: „Schädlich mögen auch manche physiologische Umwandlungs- oder Sekretionsprodukte der Tumorzellen wirken, die normalerweise ausgeschieden werden, bei den Tumoren aber mehr oder weniger aufgesaugt werden.“ Borst sagt in seiner Lehre von den Geschwülsten auf Seite 749: „Endlich werden bei der Krebserkrankung nicht nur von seiten etwa vorhandener Geschwüre schädigende Stoffe ins Blut aufgenommen, sondern das Krebsparenchym selbst bildet Stoffe, welche fermentartig oder in irgendeiner andern Weise schädigend auf die Säfte einwirken.“ In letzter Zeit ist eine Arbeit von Grawitz erschienen (D. med. Wschr. 1917, Nr. 31), in der ausführlich die Physiologie der Karzinome abgehandelt wird. Aus dieser Arbeit geht hervor, daß abgesehen von der allgemeinen Wirkung auf den Organismus des Tumorträgers, die Sekrete der Krebszellen besonders auf das umgebende Gewebe einwirken, indem sie es teils direkt, teils auf dem Wege der zelligen Auflösung zum Schwunde bringen. Dies Moment der Sekretion der Tumorzellen ist im allgemeinen in der Frage der kleinzelligen Infiltration zu wenig gewürdigt worden. Nachdem einmal durch einen unbekannten Wachstumsimpuls das Epithel zu wuchern begonnen hat, fängt auch die Produktion der das umgebende Bindegewebe schädigenden Stoffe an. Durch sie wird das Gewebe dazu veranlaßt, aus dem Zustande der derben Fasern in den der zelligen überzugehen. Ich kann also in dieser zelligen Umwandlung des Gewebes auch nur etwas Sekundäres erblicken. Faßt man diese Umwandlung zu Zellen als Reaktion des Gewebes auf irgendwelche Sekrete der Krebszellen auf, so wird es auch verständlich, daß man bei einigen Karzinomen die Umgebung fast nur aus kleinen, runden Zellen bestehend antrifft, während bei andern wieder nur vereinzelte kleine Zellen in dem sonst noch erhaltenen derben Bindegewebe anzutreffen sind. Die verschiedenen Karzinome produzieren nicht die gleichen Stoffe und rufen infolgedessen auch nicht immer die gleichen Veränderungen im Gewebe hervor, wie auch aus der oben zitierten Arbeit von Grawitz hervorgeht. Dort ist unter III der kleinzelligen Auflösung des Bindengewebes Erwähnung getan, wo wir also am Rande des Karzinoms die sogenannte kleinzellige Infiltration finden, unter II ist die Sekretwirkung beim Zylindrom (Billroth) oder Carcinoma myxomatodes (Virchow) abgehan-

delt. In diesem Falle wird das Bindegewebe von den in Lymphspalten vordringenden Krebszellen umwuchert und dann zur Verflüssigung gebracht, ohne daß hierbei erst ein kleinzelliger Abbau in ihm zu erkennen wäre. Ich stelle mir vor, daß hier das Sekret der Krebszellen derart, ich möchte sagen lähmend, auf das Gewebe einwirkt, daß es nicht mehr zum kleinzelligen Abbau, seiner gewohnten Reaktion fähig ist. Eine ähnliche Unfähigkeit konnten wir an den Plasmakulturen beobachten, wenn sie uns mit Bakterien verunreinigt waren.

Aber auch wenn die Kulturen steril blieben, war die Reaktion des Bindegewebes sehr verschieden. Immer wurden die Versuche in ganz gleicher Weise angeordnet, so daß es für uns zurzeit noch nicht erkennbar ist, warum nun auch nicht immer die gleiche Reaktion des Bindegewebes in bezug auf Abbau bzw. Umbau erfolgte. So schreibt hierüber Grawitz (Abbau und Entzündung des Herzkappengewebes, Seite 5): „Aus diesem normalen Klappengewebe waren nun bei Plasmazusatz im Brutschranken Gewebsbilder hervorgegangen, die nicht nur von dem normalen Muttergewebe erheblich verschieden waren, sondern auch untereinander so große Abweichungen darboten, daß man nur schwer glauben konnte, daß sie alle gleicher Abstammung sein sollten.“ Verschiedene Typen der Gewebsveränderung waren besonders hervorgetreten. Einmal ergaben sich Bilder, die einem Myxosarkom mit Stern- und Spindelzellen auffallend glichen, wo also der größte Teil der Grundsubstanz in eine myxomatöse Erweichung oder Verflüssigung übergegangen war, während aus dem System der elastischen Fasern sich die wundervollsten Sternzellen gebildet hatten. Zum andern waren Bilder entstanden, wo sich Zelle an Zelle fand, die teilweise Fetttröpfchen enthielten wie Körnchenzellen. Hier war also neben der Kernbildung aus den Fibrillenbündeln in der Hauptsache eine protoplasmatische Veränderung derselben eingetreten. Ferner kam bisweilen eine fibrinoide Quellung des Gewebes zustande, die in keiner Weise von den z. B. bei der Endocarditis fibrinosa vorhandenen Fibrinmassen der Effloreszenzen zu unterscheiden war, und schließlich ergaben sich Befunde, wo in den bebrüteten Ge weben der Hornhaut und der Herzkappen große Abschnitte keinerlei Struktur mehr ergaben, die aber nicht mit zellarmen normalen Stellen verwechselt werden konnten. Den Vorgang, der diesen Strukturverlust bedingt, hat Grawitz (a. a. O.) seinerzeit mit Auslaugung bezeichnet, ohne mit diesem Ausdrucke irgend etwas chemisch Bestimmtes oder auch nur Einheitliches sagen zu wollen. Es könnte sich ja trotz anscheinend vollkommener Gleichheit der Versuche um Verschiedenheiten im Plasma handeln, die uns wegen ihrer Feinheit entgehen müssen. Wir können eben nur ein außerordentlich verschiedenes Verhalten der Grundsubstanz feststellen, die wir als Reaktion auf die eben in Erwähnung gezogenen feinsten Unterschiede im Plasma zurückführen wollen. Und in Anbetracht dieser Befunde kann es gar nicht überraschen wenn nicht immer in der Umgebung der Karzinome die kleinzellige Auflösung des Bindegewebes eintritt.

So kommt es, daß sich ab und zu einmal Karzinome finden, bei denen man die sogenannte kleinzellige Infiltration vermißt, wie es v. Hansemann

(Virchows Archiv Bd. 133) feststellt. Dieser Befund würde durchaus mit meiner eben gegebenen Deutung im Einklang stehen, würde aber entschieden gegen die Ribbertsche Theorie der Krebsgenese sehr ins Gewicht fallen. Gibt es eben Karzinome, bei denen das Bindegewebe nicht im Sinne des kleinzelligen Ab- bzw. Umbaues verändert ist, so kann im Bindegewebe nicht die Ursache zur krebsigen Wucherung des Epithels liegen. Hier spielen schon einzelne abweichende Befunde für die Ribbertsche Theorie eine bedeutende, ja vernichtende Rolle.

Nach den bisherigen Ausführungen also nehme ich an, daß die kleinzellige Infiltration bei den Karzinomen eine zellige Auflösung des derben Bindegewebes darstellt, die durch Sekretionsprodukte des Karzinoms hervorgerufen wird. Es ergibt sich nun des weiteren die Frage, welcher Zweck mit dieser Umwandlung verbunden ist. Borst schreibt in seinem schon zitierten Werke auf Seite 707: „Treten in der Umgebung eines vordringenden Karzinoms entzündliche Wucherungen in der Bindesubstanz, insbesondere im Bindegewebe auf, so daß ein weiches Granulationsgewebe die Grenze gegen das Gesunde hin bildet, so sind dadurch für das Eindringen der Krebszellen wahrscheinlich günstigere Bedingungen geschaffen.“ Man wird dies ja wohl zugeben müssen. Es ist klar, daß die Krebszellen in weiches zellreiches Granulationsgewebe leichter eindringen können als in derbes, fibro-elastisches Gewebe. Und doch möchte ich den zitierten Satz nicht in dieser Fassung gelten lassen. Man könnte leicht auf den Gedanken verfallen, daß der Krebs sich selbst für sein Vordringen besondere Bedingungen schaffen wollte. Ich glaube kaum, daß jemand sich zu dieser Konsequenz bereit finden wollte, die andererseits doch auf der Hand liegt, wenn man jenen Satz liest. Der Vergleich mit der bei Entzündungen gefundenen sogenannten kleinzelligen Infiltration scheint mir schon glücklicher zu sein. Bei der Entzündung wie auch z. B. bei der Wundheilung, bedient sich der Organismus dieser Fähigkeit des Bindegewebes, in den kleinzelligen Zustand zurückzukehren, ja bekanntlich, um, ganz allgemein gesprochen, Schädlichkeiten abzuhalten bzw. Substanzverluste auszugleichen. Jedenfalls haben wir hier in der zelligen Auflösung des Bindegewebes einen auf die Heilung abzielenden Vorgang letzten Endes zu erblicken. Und ebenso scheint mir auch bei den Karzinomen in der zelligen Auflösung des Bindegewebes eine Tendenz zur Heilung zu liegen. Freilich erreicht ja der Organismus in diesem Falle seinen Endzweck nicht; denn es gibt keine Spontanheilung beim Karzinom. Aber wie die Stäbchen und Zapfen der Netzhaut des Auges auf jeden Reiz nur die eine Reaktion der Lichtempfindung besitzen, so verfügt auch das Bindegewebe auf verschiedenste Reize nur über die eine Reaktionsfähigkeit des zelligen Abbaues, mögen dabei entzündliche Reize, Fremdkörper, Kontinuitätstrennungen usw. in Frage kommen.

Nachdem so das Verhalten des Bindegewebes den Karzinomen gegenüber klargestellt ist, werde ich mich jetzt mit den Verhältnissen befassen, wie sie sich in der Leber beim Wachstum solcher Tumoren in ihr vorfinden. Dabei ergibt sich

von selbst eine Teilung in zwei Abschnitte. Einmal wird diese Frage bei den metastatischen, zum andern bei den primären Krebsen zu prüfen sein.

Aus der Literatur ist zu entnehmen, daß die metastatischen Leberkarzinome sich in der Weise ausbreiten, daß sie das angrenzende Lebergewebe durch Kompression allmählich zum Schwunde bringen. Von dieser Kompression kann man sich in zahlreichen Fällen überzeugen. Bisweilen findet man nur noch so schmale Reihen von Leberzellen, daß sie den Eindruck von Bindegewebsfibrillen erwecken.

Jedoch ist mit dieser Kompression der mikroskopische Befund noch nicht erschöpft. Ich habe eine große Reihe von Lebermetastasen von verschiedenen Karzinomen untersuchen können und bin zu dem Ergebnisse gekommen, daß die in der Dissertation von Zniniewicz (Greifswald, 1907) von Grawitz niedergelegte Beobachtung zu Recht bestehe. Ich lasse die betreffende Stelle hier folgen. Seite 31 lautet: „Bemerkenswert ist das Vordringen der Geschwulstmassen gegen das erhaltene Lebergewebe. An der Grenze sieht man auch hier bisweilen, wie die Leberzellenreihen von der Geschwulst komprimiert und verdrängt werden, meistens aber schieben sich die Geschwulstzellen nicht mit einer gleichmäßig ebenen Front in toto vor, sondern einzelne kleine Zellgruppen drängen unabhängig voneinander gegen einen Leberbalken, bringen die nächstliegenden Leberzellen zum Schwunde und setzen sich dann an ihre Stelle. Meistens sieht man, daß die Leberzellen gegen die Geschwulst hin viele Fetttröpfchen oder Vakuolen enthalten, bis dicht an der Grenze zu körnigem Detritus zerfallen. So erscheint die Grenze zwischen Geschwulst und Leberparenchym nicht glatt, sondern unregelmäßig gezackt und gewunden. Das Lebergewebe wird nicht verdrängt, sondern geradezu aufgefressen, ein Verhalten, welches auffallend verschieden ist von dem im vorigen Falle beobachteten, wo das Lebergewebe sogar von den ausgesprochen malignen Geschwulstmassen nur durch Kompression und Verdrängung zerstört wurde.“

Wenn man den Rand einer Karzinommetastase absucht, so wird man in vielen Fällen an solche Stellen kommen, wo das vordrängende Geschwulstparenchym nicht vollkommen senkrecht zu dem verdrängten Lebergewebe steht. An diesen Stellen mit Vorliebe ist nun zu erkennen, wie die Krebszellen durchaus nicht in die zwischen den Leberzellenreihen liegenden Kapillaren, sondern direkt in die Leberzellen selbst eindringen. Die Kapillaren sind in vielen Fällen gut erhalten zu sehen, noch mit roten Blutkörperchen erfüllt. Die an die vordringende Krebszelle anstoßende Leberzelle wird allmählich blasser, der Kern kleiner und blasser, und schließlich findet sich an Stelle der Leberzelle die Krebszelle. Diese hat die erste im wahren Sinne des Wortes gefressen.

Nachdem ich einmal gelernt hatte, diesen Vorgang erst überhaupt zu sehen, mich von dem Vorurtheile, daß die Kapillaren der Ausbreitungsweg der Krebszellen seien, freiemacht hatte, fand ich den eben beschriebenen Vorgang immer wieder bestätigt.

Nicht als ob ich nun den Kapillaren bei der Metastasierung der Krebs keine Bedeutung mehr beilegen wollte. Die Kapillaren behalten durchaus ihre Bedeutung

bei diesem ganzen Vorgange, indem auf ihnen bzw. in ihnen die Krebszellen von einem einmal bestehenden Herde weiter in die Umgebung vordringen. Nachdem sie dann, sozusagen, eine Strecke Weges zurückgelegt haben, setzen sie sich fest und fangen nun alsbald an, die Leberzellreihen selbst anzugreifen.

Vielelleicht wird eine beigebrachte Zeichnung den Vorgang zu verstehen erleichtern können. Auf Taf. VII ist eine Stelle aus der Umgebung einer Lebermetastase von einem Mammakarzinome dargestellt. Die Zeichnung ist bei einem starken Ziesschen Trockensysteme hergestellt (Linse 8 mm; n. A. 0,65; D 0,17; Okular 8). Man unterscheidet gut das etwas rötlichblau gewordene Lebergewebe von den dunkler blau gefärbten Tumorzellen. Diese lassen fast überall eine ähnliche Struktur bzw. Anordnung erkennen wie die Leberzellreihen. Sie liegen in Strängen zu einer und mehreren Reihen nebeneinander. Zu beiden Seiten dieser Krebszellenreihen erkennt man breite Spalten, die in ihrer Regelmäßigkeit erkennen lassen, daß es sich hier um die ursprünglichen Kapillaren handeln muß. Nicht immer, doch aber ziemlich häufig, ist es mir gelungen, an den Rändern solcher Tumorzellreihen ganz deutlich die Endothelien der ursprünglichen Kapillaren noch aufzufinden. Bei *b* ist z. B. ein solcher Endothelkern gezeichnet. Es ist meiner Ansicht nach nicht angängig, die kleinen Nester bzw. Reihen von Tumorzellen als in Kapillaren liegend anzusehen. Diese müßten dann außerordentlich stark erweitert sein. Und es wäre doch eigentlich, daß dann stets an beiden Seiten dieser Zellenreihen ein so gleichmäßig weiter Spalt stünde. Andrerseits wären die an den Rändern stehen gebliebenen Endothelien dann nicht recht klar zu deuten, es sei denn, daß eine Kapillare in einer zweiten steckte, und die innere von Krebszellen erfüllt wäre. Diese Deutung ist natürlich ein Nonsense. Als noch in einer Kapillare steckend, möchte ich die Krebszellen bei *a* ansehen, ebenso bei *a* 1. Bei *a* erkennt man nur an einer Seite noch das Lumen der Kapillare, während an der andern Seite die Zellen der Wand dicht anliegen. Bei *a* 1 ist das Lumen der Kapillare vollkommen von den Zellen erfüllt. Bei *a* ist nun der Zusammenhang der Krebszellen mit der Wand schon ein so inniger, daß ich anzunehmen geneigt bin, hier sei der erste Anfang des Eindringens der Krebszellen in die Leberzellenreihen zu suchen. Ist erst einmal der Anfang gemacht, so schreiten die Krebszellen auf den Wegen der Leberzellenreihen weiter, wie bei *c* gut zu sehen ist. Wie ich schon weiter oben sagte, wird die Leberzelle vollkommen von der Krebszelle aufgebraucht, so daß schließlich an der Stelle der Leberzelle die Krebszelle erscheint. Auf diesem Wege erfolgt nun die Ausbreitung der kleinen Metastase. Besonders gut war diese Ausbreitung einer Metastase eines Melanokarzinoms in der Leber zu erkennen. Hier sieht man sehr deutlich, wie die pigmentierten Krebszellen einfach die Stellen der Leberzellen in den Azini einnehmen, so daß man noch in der Krebsmetastase die Anordnung des Azinus wiedererkennen konnte. So beschreibt auch Rindfleisch, daß man in solchen Fällen noch die strahlenförmige Anordnung des Azinus erkennen könne. Es waren ihm also derartige Bilder bekannt, nur ist man niemals auf die richtige Deutung dieser Erscheinungen gekommen.

Ich betone hier nochmals ausdrücklich, daß ich keineswegs das Zugrundegehen der Leberzellen auch durch Druckatrophie in Abrede stelle. Es wäre dies ja auch den mikroskopischen Bildern zufolge ein Unding. Jedenfalls aber ist dem eben beschriebenen Modus ganz entschieden für den Anfang der Entwicklung einer Metastase der Hauptanteil zuzuschreiben.

Ich werde weiter unten noch darauf zurückzukommen haben, wie wichtig es ist, sich diesen Modus verständlich zu machen, besonders bei den primären Leberkrebsen. Es sei deshalb mit dieser Andeutung hier zunächst Genüge geschehen. Ich will nur noch hervorheben, daß heute wohl niemand mehr bei diesem Vorgange daran denken möchte, daß es sich hier vielleicht um eine Umwandlung von Leberzellen zu Tumorzellen handeln könnte.

Bei der Untersuchung dieser eben beschriebenen Substitutionsvorgänge wird man nun oft finden, daß die Krebszellen am Rande der Metastase, also dort, wo dieser Vorgang sich in der Hauptsache abspielt, sich von den Tumorzellen mehr nach dem Zentrum des Knotens erheblich unterscheiden. Sie sind noch gänzlich undifferenziert, lassen also z. B. bei der Metastase eines Zylinderzellkrebses noch absolut keine zylindrische Form und keine Anordnung zu schlauchartigen Gebilden erkennen. In solchen Stellen wird man auch meistens vergeblich nach mitotischen Teilungsvorgängen suchen, während man weiter nach dem Zentrum hin vielfach reichliche Mitosen antreffen kann. Es erhellt daraus, daß wohl die Zellen am Rande sich durch Substitution der Leberzellen Platz schaffen können, daß aber durch die mitotische Teilung weiter im Innern es durch Expansion zu einem Drucke auf die an den Tumor angrenzenden Leberzellenreihen kommen muß. Es ist mir daher auch durchaus verständlich, daß beide Arten des Leberzellenuntergangs nebeneinander vorkommen müssen, sowohl der durch Druckatrophie wie auch der der direkten Substitution.

Allgemein bekannt ist die Rückkehr der verschleppten Epithelzellen zum Typus ihres Mutterbodens. Schon in Funkes Atlas sind Hornperlen in der Metastase eines Ösophaguskrebses, bei Rindfleisch die Pigmentbildung von Melanokarzinomen, später die Drüsenaformationen von MagenkrebSEN u. a. angeführt worden. Auf diese höchst merkwürdigen Fähigkeiten der Krebszellen, innerhalb der Leber Hornsubstanz und massenhaft schwarzes Pigment zu bilden, hat sich anscheinend die Aufmerksamkeit der Beobachter nicht in ausreichendem Maße gerichtet. Unsere Darstellung, nach der die Krebszellen bei erhaltenen Kapillaren von den Leberzellen leben und aus deren Bestandteilen Hornsubstanz aufzubauen, läßt schon diese Möglichkeit chemischer Umwandlungen höchst staunenswert erscheinen. Ganz unbegreiflich aber ist sie unter der Voraussetzung, daß die Kapillaren von Krebszellen vollgestopft sein sollen und so keinerlei Blutzufuhr mehr zu ihnen gelangen lassen können. Diese Erwägung allein hätte schon auf das Irrtümliche der allgemein verbreiteten Lehre hinführen müssen, da es doch undenkbar ist, daß Krebszellen, in enge Röhren eingepfercht, jeder Zu- und Abfuhr beraubt, chemische Umwandlungen so umfangreicher Art ausführen könnten.

Ich wende mich jetzt zu den primären Krebsen der Leber. Hier kommen zwei Gruppen in Betracht, je nachdem die Neubildung von den Leberzellen selbst oder von den Gallengängen ausgeht. Zu der ersten Gruppe gehören die kompensatorischen Hyperplasien, die daraus hervorgehenden, durch expansives Wachstum mit Kompression der Azini ausgezeichneten Leberadenome, die solitären Adenome ohne atrophische oder zirrhotische Prozesse, die malignen Leberadenome und Karzinome¹⁾. Bei allen diesen Prozessen gibt es Übergänge von Leberzellen in die Zellformen der Wucherungsherde, die sich mehr oder weniger vom Typus der normalen Leberzellen entfernen, aber doch nie so weit, daß man nicht mehr den Zusammenhang erkennen könnte. Bei allen trifft man das Eindringen von Leberzellen in das Bindegewebe. Jedoch habe ich niemals Substitution atrophischer Leberazini beobachten können. Wo solche durch die Neubildung zum Untergang gebracht werden, geschieht dies immer nur durch das expansive Wachstum in Form der Druckatrophie unter Verschmälerung konzentrisch um den Tumor hinziehender Leberzellreihen, wie es in allen Lehrbüchern als einzige Erklärung für den Leberschwund bei Krebsmetastasen angegeben wird.

Die von den interlobulären Gallengängen ausgehenden Wucherungen sind teils als Neubildungen bei Zirrhose, teils als Gallengangskrebse bezeichnet worden. Zwischen beiden Gruppen bestehen morphologisch keine scharfen Grenzen, wohl aber gegenüber der ersten Gruppe der Wucherungen aus Leberzellen; denn niemals gehen aus den Gallengangsepithelien Zellformen hervor, die den Leberzellen gleichen. Es sind in der Literatur eine ganze Reihe von Beobachtungen mitgeteilt, daß auch in diesen Fällen ein Übergang von Leberzellen in die Krebszellen statthabe. Was jedoch über solche Übergänge mitgeteilt worden ist, beruht auf einer irrtümlichen Deutung richtiger Beobachtungen. Der Irrtum ist folgendermaßen zu erklären: Nach voraufgegangener Verödung des Lebergewebes durch toxische Prozesse oder durch interstitielle Hepatitis beobachtet man nicht nur Hyperplasie, Adenome und Primärkrebs, von Leberzellen ausgehend, sondern auch Neubildungen und Krebswucherungen der Gallengänge. Es ist gar keine Seltenheit, daß die beiden Reihen von krebsiger Tumorbildung in einem Organe nebeneinander sich abspielen. In solchen Fällen trifft man bei der Untersuchung vieler Schnitte Bilder von reiner Leberzellenneubildung verschiedener Typen und an andern von reinem Gallengangskarzinom an. Außer diesen leicht voneinander zu unterscheidenden Formen kommen aber viele Gesichtsfelder vor, in denen der Gallengangskrebs Metastasen im Gebiete erhalten gebliebener Reste von Leberläppchen macht. Da in der Literatur nirgends mitgeteilt ist, daß die Substitution von Leberzellen durch metastatische Krebs dadurch geschieht, daß die Krebszellen auf den Straßen der Leberzellreihen fortwuchern und diese aufzehren, so sind die Zellreihen, die zum Teil aus Leberzellen, zum Teil aus Krebszellen be-

¹⁾ Felix Meyer „Über den Zusammenhang von Leberhyperplasie, Adenom und Primärkrebs mit Milztumor“. Diss. Greifswald 1919.

stehen, als Übergänge gedeutet worden, während bei den Gallengangskrebsen re vera nichts anderes vorliegt als die bei allen Metastasen vor kommende Substitution der Leberzellenbälkchen durch Krebszellen.

Obgleich in der Literatur des öfteren Abbildungen anzutreffen sind, die diesen eben beschriebenen Vorgang darstellen, will ich trotzdem eine hierher gehörige Zeichnung beifügen, um die in Frage kommende Substitution noch einmal zu zeigen. Taf. VII zeigt eine Stelle aus einer zirrhotischen Leber, in der sich ein primärer Krebs entwickelt hat. Beim Durchmustern der Präparate stellen sich zwei verschiedenartige krebsige Neubildungen dar, von denen die eine durch die Ähnlichkeit der Zellen als aus Lebergewebe hervorgegangen, die andere aus demselben Grunde als von den Gallengängen stammend zu erkennen ist. An dieser doppelten Genese ist an einigen Stellen kein Zweifel möglich. Die in der Zeichnung wieder gegebene Stelle ist nun eine solche, die zu der irrtümlichen Auffassung führen könnte, als gingen die Reste der noch erhaltenen Leberzellen in Tumorzellen über. Es ist auf der Zeichnung an den verschiedensten Stellen klar ersichtlich, wie sich die Reihen der gelblichen Leberzellen in die Reihen der grauen Krebszellen direkt fortsetzen. Und doch ist beim Vergleiche der Tumorzellen von dieser Stelle mit denen von solchen, wo auch jeder andere Beobachter sie für Abkömmlinge der Gallengänge halten würde, kein Zweifel möglich, daß auch hier Abkömmlinge der Gallengänge vorliegen müssen.

Um hier vor Verwechslungen sicher zu sein, ist es unumgänglich nötig, den Substitutionsprozeß zunächst an metastatischen Krebsen zu studieren. Wer diesen Prozeß genau kennt, wird an keiner Stelle bei solchen Doppelkrebsen der Leber zweifelhaft sein, was primäre Wucherung von Leberzellen und was Metastase oder Nachbarknötzchen von einem Gallengangskrebs ist.

Das Verhalten des periportalen Bindegewebes beiden Krebsarten gegenüber ist dasselbe, wie es weiter oben schon für das Bindegewebe beim Krebs überhaupt geschildert worden ist. Wo also das vordringende Karzinom auf Bindegewebe stößt, bringt es dasselbe zur zelligen Auflösung. Hierbei ist auffallend, daß oft weite Strecken von einem Tumorknoten entfernt schon das interstitielle Bindegewebe derartige Veränderungen aufweist. Sie sind allgemein bekannt unter der Bezeichnung der interstitiellen Hepatitis. Die Untersuchung derartiger Herde bei stärksten Vergrößerungen läßt aber beim Vergleich mit den Plasmakulturpräparaten keinen Zweifel daran aufkommen, daß es sich tatsächlich um Abbauvorgänge im Bindegewebe handelt und nicht etwa um eine Einwanderung von Leukozyten.

Bei der Untersuchung des substituierenden Wachstums der Leberkrebs ergibt sich von selbst die Frage nach dem Entstehen des Stromas derselben. In der Literatur sind über diesen Punkt nicht allzu viele und eingehende Angaben vorhanden. Über die Verhältnisse bei den Leberkrebsen insbesondere finde ich bei Borst (a. a. O.) auf Seite 715 angegeben: „Mikroskopisch findet man bei der Entstehung von hämatogenen Tochterknoten der Leber die Krebszellen in den Kapillaren der Leberazini (und zwar in deren Peripherie zuerst) vordringen. Die Kapil-

laren werden von den mitotisch sich vermehrenden Krebszellen ausgedehnt. Die dazwischen gelegenen Leberbalken gehen zugrunde; von den Kapillarwänden aus bildet sich ein netzförmiges Stroma für die Neubildung, welche allmählich das ganze Leberläppchen substituiert.“ Hiernach ist anzunehmen, daß bei vielen Leberkrebsen das Stroma einfach aus den stehengebliebenen Kapillaren besteht. Und tatsächlich gibt es eine ganze Reihe von Karzinomen, bei denen dies der Fall ist. Man kann hierbei am Rande der Geschwulst oft noch verfolgen, wie die Kapillaren der Leberazini sich direkt in die zwischen den Krebszellnestern gelegenen fortsetzen. Hierbei tritt eigentlich schon als selbstverständlich wieder die Forderung hervor, daß die Krebszellen, wie es vorher ja auch nachgewiesen wurde, auf den Wegen der Leberzellenreihen weiterwuchern, denn nur so ist ja eine direkte Fortsetzung der Leberkapillaren in die der Geschwulst überhaupt denkbar und möglich. Auf diese Weise ist auch eine gute und ungestörte Ernährung der sich stark vermehrenden und deshalb viel Nährstoffe verbrauchenden Krebszellen gewährleistet.

Diese Bildung des Stromas aus den stehengebliebenen Leberkapillaren scheint doch so wichtig zu sein, daß sie z. B. für die Einteilung der primären Leberkrebs in Betracht gezogen worden ist. So glaubt Dibbelt (Dissertation, Greifswald, 1903) für solche Neubildungen, die aus Abkömmlingen der Leberzellen und Blutgefäßen bestehen, den Namen malignes Adenom anwenden zu sollen, während er im Gegensatze hierzu diejenigen, bei denen auch das Bindegewebe an der Wucherung teilnimmt, als eigentliche Karzinome bezeichnet wissen will.

Wie hat man sich nun das Zustandekommen des weiter ausgebildeten Stromas zu denken? Bei Borst (a. a. O.) lese ich auf Seite 28:

„Das präexistierende, als Stroma in das Bereich der Geschwulst aufgenommene Stützgewebe der Organe verhält sich bei der Invasion der Geschwulstelemente entweder passiv oder es gerät in einen irritativen Zustand bzw. in Proliferation. Vielfach ist daher das Stroma von multinukleären Leukozyten oder Lymphozyten durchsetzt oder erlangt infolge reichlicher Zellenneubildung einen granulierenden Charakter; es gibt Geschwülste, deren Stroma fast durchweg aus Granulationsgewebe besteht.“

Auf Taf. VII ist der Rand einer Metastase von einem Magenkarzinom in der Leber dargestellt. Die Zeichnung ist hergestellt bei einer Vergrößerung: Zeiß Linse 4 mm, n. A. 0,95, Okular 4. Am unteren Rande erkennt man noch Reste von Leberazini, gegen die von oben her die Krebszellen vordringen. Bei *a* sind noch unveränderte Kapillaren erkennbar. Bei *b* sind die ursprünglich ganz schmalen Kapillaren bereits etwas verbreitert. Man findet hier schon eine ganze Anzahl von Kernen, an denen man schon bei dieser Vergrößerung Abschnürungsvorgänge, d. h. also amitotische Kernteilungsvorgänge, beobachten kann. Weiter erkennt man hier schon eine leicht fibrilläre Struktur an den Stellen, wo das Lumen der Kapillare zu finden sein sollte. Borst schreibt im Aschoffschen Lehrbuch (2. Auflage, Seite 585) bei der Heilung von Wunden der Arterienwandungen über

die jungen Endothelien, daß sie sich sowohl nach der Seite der Fibroblasten (und Elastoblasten) als der Myoblasten differenzieren könnten. Ich möchte annehmen, daß wir es in diesem Falle mit einer solchen Differenzierung nach der Seite der Fibroblasten hin zu tun haben. Die Endothelien teilen sich, wie aus den Abschnürungsvorgängen an den Kernen ersichtlich ist, und gehen dann in eine fibrilläre Struktur über. Je weiter wir in das Zentrum des Tumors gelangen, so bei e, um so größer wird der Zellenreichtum, um so stärker die Entwicklung des Stromas. Man wird ohne Zweifel auch bei diesem Prozesse der Stromaentwicklung der sekretorischen Fähigkeit der Tumorzellen eine wichtige Rolle zuschreiben müssen. Sie liefern wahrscheinlich doch erst den Anreiz für die Endothelien, sich zu teilen und dann in die fibrilläre Struktur überzugehen. Wie ich mir weiter oben schon durch eine verschieden starke bzw. qualitativ verschiedene Sekretion der Tumorzellen das verschieden starke Stadium im Abbae des Bindegewebes erklärt habe, so glaube ich auch die verschieden starke Entwicklung des Stromas auf diese Eigentümlichkeiten der Tumorzellen zurückführen zu können. Es wird auf diese Weise auch erklärlich, daß z. B. beim sogenannten Skirrhous es zu einer außerordentlich starken Bindegewebsentwicklung kommt, während z. B. wieder in andern Fällen das Stroma eine myxomatöse Struktur aufweisen kann. Auch die Fähigkeit des Stromas, in manchen Fällen selbst Knochensubstanz zu bilden, hängt wohl sicher mit sekretorischen Fähigkeiten der Krebszellen zusammen.

In der eben beschriebenen Zeichnung sind die vorhandenen Kerne und Zellen als von den Endothelien abstammend zu erklären. Ich konnte mich nirgends von dem Vorhandensein von Leukozyten überzeugen. Sie spielen also hier bei der Entwicklung des Stromas keine Rolle. Es ist auch nicht erfindlich, in welcher Weise sie sich an dem Aufbau des Gewebes beteiligen sollten. Durch die zellige Umwandlung des Gewebes, bei den Bindegewebsfasern speziell hier nachgewiesen, ist der Entwicklung eines jungen Granulationsgewebes ja genügend Vorschub geleistet; aus dem sich dann durch Aufbau das Stroma entwickeln kann. Der besondere Typus, der dann aus dem indifferenten Granulationsgewebe hervorgeht, wird von den jeweiligen Krebszellen bestimmt. Ich glaube also, daß die Physiologie der Karzinome auch bei der Entwicklung des Stromas eine wichtige, ja wahrscheinlich sogar die ausschlaggebende Rolle spielt.

Zusammenfassung.

1. Die sogenannte kleinzellige Infiltration in der Umgebung der Karzinome offenbart die gewöhnliche, sozusagen normale, Reaktionsfähigkeit des Bindegewebes auf beliebige Schädlichkeiten bzw. Reize. Sie besteht in einem kleinzelligen Abbau der Fasern. Weiße Blutelemente spielen bei dieser kleinzelligen Infiltration keine Rolle.
2. Das Leberparenchym wird durch Karzinome in erster Linie durch direkte Substitution, dann auch durch Druckatrophie zum Schwunde gebracht.

3. Bei der Entwicklung des Stromas spielen die physiologischen Eigenschaften der Krebszellen die Hauptrolle, sie führen den Wiederaufbau des Bindegewebes inmitten des Krebsknotens herbei, aus Zellen, die aus dem Abbau in der Peripherie und einer Wucherung der Kapillarkerne hervorgegangen sind (sekundäres Stroma).

XII.

Zur Frage über gutartige Metastasen des Epithelgewebes.

Ein seltener Fall von Heterotopie.

(Aus dem Path.-Anat. Institut in Moskau. Direkt.: Prof. Dr. M. N. Nikiforoff.)

Von

Dr. J. W. Dawidowsky,¹⁾

Assistent am Institut.

(Hierzu 4 Textfiguren.)

Es sind schon über 30 Jahre vergangen, seitdem Friedländer zum erstenmal auf die eigentümlichen, sogenannten „atypischen“ Epithelwucherungen aufmerksam machte. Derselbe Autor zeigte auch als erster, wie innig, im morphologischen Sinne des Wortes, zwei große Gebiete in der Pathologie sich berühren können, nämlich das Gebiet der entzündlichen und neoplastischen Prozesse, speziell das der Krebsprozesse. Er wies ferner darauf hin, wie groß die morphologische Ähnlichkeit zwischen diesen beiden Kategorien pathologischer Vorgänge sein kann und wie leicht Fehler begangen werden können im Sinne der Feststellung eines kausalen Zusammenhangs zwischen diesen Prozessen in denjenigen Fällen, wo ein solcher in der Tat nicht vorliegt. Der unter den Forschern jahrelang bestehende Streit über den Zusammenhang zwischen Krebs und Irritation schien schon erledigt zu sein, als es vielen Autoren gelang, auf künstlichem Wege mittels Injektionen verschiedener chemischer Substanzen krebsähnliche Wucherungen des Epithelgewebes hervorzurufen; einige erhielten sogar Metastasen, dank welchem Umstände diese Frage endgültig zugunsten eines sicheren und direkten Zusammenhangs zwischen Entzündungsprozeß und Krebs gelöst zu sein schien. Wenn auch die morphologische Methode zur Feststellung eines pathologischen Prozesses durchaus annehmbar, zuweilen sogar die einzige rationelle ist, so muß sie in demselben Maße als vergleichende Methode bei der Lösung biologischer Probleme als ein sehr gewagtes Verfahren angesehen werden und kann zu großen Irrtümern führen. Die meisten Autoren der Neuzeit sind sich darin einig, daß es keine Krebszellen im morphologischen Sinne des Wortes gibt, und daß zwei sich morphologisch ähnliche

¹⁾ siehe dazu die Anmerkung S. 123.