

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 Zusammenhanges 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 Umstande diese Frage endgültig zugunsten eines sicheren und direkten Zusammenhanges zwischen Entzündungsprozeß und Krebs gelöst zu sein schien. Wenn auch die morphologische Methode zur Feststellung eines pathologischen Prozesses durchaus annehmbar, zuweilen sogar die einzig 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.

Zellen in ihren biologischen Eigenschaften grundverschieden sein können. „Vergleicht man“, sagt Borst, „eine zweifellose krebsige Umwandlung des Epithels und dessen Veränderungen bei regenerativen, entzündlich-hyperplastischen Prozessen, so sind Fehler durchaus möglich und sind auch begangen worden.“ Lubarsch ist auch der Meinung, daß „weder die Veränderungen in der Struktur und Teilung der Zellen, noch die Bildung epithelialer Stränge und die heterotope Lage derselben uns die Diagnostik des Krebses erleichtern können.“ Die Umwandlung des einschichtigen Epithels in mehrschichtiges, das starke Wachstum, die Veränderungen der Struktur und Größe der Kerne, — dies alles, was früher als ein unabstreitbares Symptom der epithelialen Malignität diente, hat heutzutage keine absolute Bedeutung mehr. Die Bildung von Metastasen ist ebenfalls nicht absolut notwendig, weil letztere zustande kommen können (auf dem Blut- und Lymphwege), ohne daß irgendwo im Organismus ein neoplastischer Prozeß im engeren Sinne des Wortes vorhanden sein muß. Die Notwendigkeit der Schaffung eines Gebietes, welches an den Krebs grenzt und gleichzeitig damit sich vom letzteren sehr unterscheidet, führte die Autoren der letzten Jahre zur Gründung der Lehre über „die Heterotopie“ (Lubarsch, R. Meyer).

R. Meyer unterscheidet mehrere Arten der Heterotopie: „Verlagerung“ — d. i. Verbreitung des Gewebes über die normalen Grenzen hinaus, „Absprengung“ — Ablösung vom Mutterboden, und „Versprengung“ — Transport in ein anderes Gebiet. In ausgeprägten Fällen können alle diese Gradationen vorhanden sein.

R. Meyer und Lubarsch stellten fest, daß der Entzündungsprozeß die häufigste Ursache der Heterotopie darstellt; untergeordnete Bedeutung haben Ursachen embryologischen Charakters, die sogenannten „Dystopien“.

Ein seltener Fall von Heterotopie ist von mir bei chronischer ulzeröser Kolitis beobachtet worden; ich gehe zu seiner Beschreibung über.

Makroskopisch wurden im Verlaufe des Dickdarms sehr zahlreiche kleine Geschwürcen gefunden, teilweise mit reiner Oberfläche, teilweise mit kleinen grauen Membranen bedeckt; hie und da war an der Peripherie der Ulzera Pigmentation sichtbar. Der ganze Darm in toto war ödematös gequollen. Die retroperitonealen Drüsen bedeutend vergrößert, miteinander verbacken, ziemlich fester Konsistenz, grau-roter Farbe auf dem Schnitt.

Zur mikroskopischen Untersuchung gelangten Darmteile und Drüsenbeläge. Im Darm sind folgende Veränderungen konstatiert worden: Die Schleimhaut weist auf den Stellen, wo Geschwüre fehlen, keine besonderen Veränderungen auf; stellenweise treten hyperämische Partien auf, Desquamation der Drüsenzellen, Atrophie en masse; stellenweise sieht man Geschwüre, die verschiedene Breiten- und Tiefendimensionen haben; sie sind jedoch sehr oberflächlich und reichen nicht bis zur Muskularis oder dringen umgekehrt durch dieselbe und erreichen die tiefen Partien der Submukosa. Die Ränder der Geschwüre sind entweder flach oder steil abgeschnitten, untergraben. Häufig konstatiert man an der Peripherie des Bodens der Geschwüre Entwicklung von Fettgewebe auf bedeutender Strecke. Die Muscularis mucosae verläuft entweder kontinuierlich oder bricht

ab, wobei man an diesen Stellen, die häufig gerade einem Solitärfollikel entsprechen, beobachten kann, wie die tiefen Partien der Lieberkühnschen Drüsen mit geringer Menge der Mukosa in die Submukosa dringen und hier zuweilen schon vollkommen abgeschnürte drüsige Gebilde erzeugen, die mit den Drüsen der Schleimhaut nicht in Verbindung stehen. Die Muscularis mucosae erscheint in ihrer größten Ausdehnung, besonders aber in der Nähe der Risse, gelockert, in einzelne Fasern dissoziiert und nur schwer erkennbar; die anliegenden Teile der Submukosa sind ödematös mit stark erweiterten Blut- und Lymphgefäßen.

An anderen Stellen sehen wir folgendes Bild: das Drüsenepithel senkt sich in die Tiefe der Submukosa; indem es aber auf kompaktere Teile derselben stößt, weicht es zur Seite, verläuft der Muskularis parallel, teilweise drüsige Inselchen bildend, teilweise mit Epithel ausgekleidete Abszesse, die sich an den Stellen der Follikel entwickelt haben.

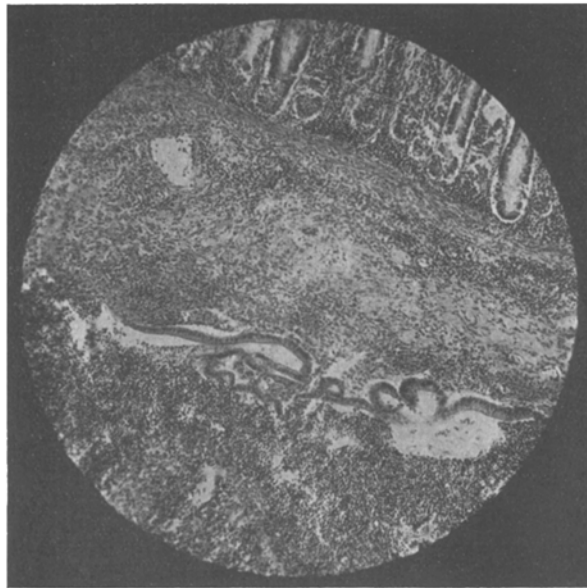


Fig. 1.

Wir konnten an vielen Stellen Wucherung unter die Ränder der Geschwüre und Epithelisation beobachten, wobei das junge Epithel, das zuweilen beinahe flache Form annahm, ausgesprochene Fähigkeit, drüsenartige Schläuche zu bilden, aufwies, die entweder in die Höhle der Geschwüre hineinragten, oder deren Boden zum umgebenden Gewebe gekehrt war; hier und da sieht man das Eindringen des Epithels in die Gewebslücken, wobei es scheinbar, sich an die Breite derselben anpassend, sehr niedrig, wenig bemerkbar wird.

Die Submukosa erscheint im allgemeinen sehr ödematös gequollen, stellenweise atrophisch und enthält große Menge von Fettzellen. Ebenso sind auch die inneren Schichten der Muskularis gelockert, wo die meisten Fasern auch dissoziiert sind und weniger kompakt, als in der Norm, erscheinen.

Durchwucherung der Muskelwand, sowie auch der serösen Decke konnte ich nirgends konstatieren. Somit ergab die Untersuchung des Darmes das Bild einer chronischen follikulären Kolitis mit Wucherung des Drüsenepithels.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Retroperitonealdrüsen fällt sofort ins Auge die stark ausgesprochene Periadentitis mit Verbackung einzelner Drüsengruppen in ein Ganzes. Das wuchernde Bindegewebe dringt auch in die Drüsen hinein, indem es der Größe und Form nach unregelmäßige Felder des lymphoiden Gewebes abgrenzt. Im allgemeinen hatten wir das Bild einer chronischen fibrösen Lymphadenitis vor uns. Stellenweise war die Entwicklung des fibrösen Gewebes so scharf ausgeprägt, daß es die Grundlage bildete, auf der hier und da Reste der in Atrophie begriffenen Follikel und der Pulpa des lymphatischen Gewebes in Form von Inselchen eingesprengt waren. Die Vasa afferentia, sowie auch die Lymphsinusse stark erweitert. Zuweilen sind letztere so stark dilatiert, daß die im Zentrum liegenden Follikel bis zur Unkenntlichkeit komprimiert sind oder ganz verschwinden. Zuweilen enthalten diese breiten Sinusse eine große Menge Blut, das

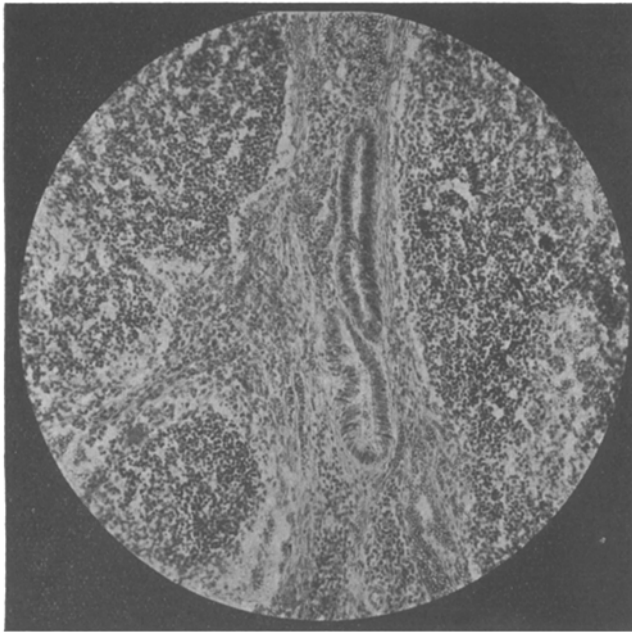


Fig. 2.

auch in die Reste der im Zentrum liegenden Drüsenpulpa dringt. Was ins Auge fällt und für diesen Fall besonders interessant ist, das ist die große Menge drüsenartiger Gebilde; letztere stellen sozusagen Drüsenstücke dar mit regelmäßig angeordnetem, größtenteils hohem Zylinderepithel; sie sind entweder rundlich oder weisen Proliferationserscheinungen auf, indem sie zickzackartige Festonform annehmen und in die umliegenden Teile zungenförmig hineinragen. Stellenweise beobachteten wir Knospung kleinerer Drüsen von einer größeren Mutterdrüse, Bildung verzweigter Figuren mit unregelmäßigen Konturen. Hier und da treten sehr eigenartige Bilder auf; wir sehen eine zystenartig erweiterte, mit regelmäßigem Zylinderepithel ausgekleidete Höhle; in dieselbe wächst von der Wand aus, nach dem Typus eines papillären Zystadenoms ein Gewebe mit deutlich retikulärem Charakter hinein, das an das Grundgewebe einer Darmzotte erinnert und an der Peripherie mit regelmäßigem Zylinderepithel umhüllt ist. Unten machen wir einen Versuch, diese Erscheinung aufzuklären. Der größte Teil der Drüsengebilde liegt in der Kapsel der Drüse und in den soliden bindegewebigen Trabekeln, welche die ganze Drüse

in Einzelabschnitte teilen. Ein Teil der Drüenschläuche erscheint abgeschnürt und liegt isoliert im Bindegewebe; sie weisen entweder die oben beschriebenen proliferativen Erscheinungen auf oder wandeln sich, allmählich sich erweiternd, in kleine Zysten mit körnigem Inhalt um. Der andere Teil der Drüsenelemente fällt der Regeneration anheim, das Epithel wird niedriger, färbt sich diffus mit Hämatoxylin, die Drüsenhöhle füllt sich mit kompakteren Massen, und das ganze Gebilde erinnert entweder an ein Schleimklümpchen oder Amyloidkörperchen. Der Inhalt vieler Drüsen weist bei der Färbung mit Toluidinblau deutliche Metachromasie auf.

Außer in der Kapsel und den bindegewebigen Strängen fand ich Drüsenhöhlen auch in der nächstgelegenen Peripherie der Sinusse, in denselben und in den Follikeln. Zuweilen



Fig. 3.

sieht man, wie ein Teil des Drüschens dem Sinuslumen entweder fest anliegt oder in dasselbe hineinragt, der andere in der Richtung der umliegenden Trabekel sich vorwölbt; diese Tendenz, in das Trabekelgebiet überzugehen, sich abzuschnüren, ist sehr deutlich ausgesprochen. In den Sinussen lagert sich das Epithel längs denjenigen dünnen fibrillären Fäden, die von einer Wand zur anderen ziehen und in der Norm mit Endothel ausgekleidet sind. Die Sinusse, in denen sich Drüsenelemente fanden, waren gewöhnlich stark dilatiert; in denselben waren Blutextravasate sichtbar, die Wände wiesen unregelmäßige Konturen auf und stülpten sich ins Follikelgewebe ein; von einer Reaktion um diese Stellen herum war nichts zu sehen.

Es war in hohem Grade interessant, die Frage zu lösen, wie groß diese drüsigen Gebilde waren, ob sie im Zusammenhange miteinander standen und ob Fortsetzungen derselben in die Vasa afferentia vorhanden waren; mit anderen Worten: ist nicht unser Fall dem von R. Meyer analog, der ein kontinuierliches Wachstum des Epithels von der inneren Oberfläche des Darms bis zu den Lymphdrüsen beobachtete? Zu diesem Zweck wurden zwei Drüsen in Serienschnitte zerlegt (10 μ). Dabei erwies es sich, daß der Umfang jeder Drüschengruppe oder einzelner derselben die Dicke von 10–15 Schnitten nicht über-

traf; die Mehrzahl war aber bedeutend kleiner und konnte nur in 3—4 Schnitten verfolgt werden. Um den metastatischen Charakter der drüsigen Elemente von seiten der vom Darm zuführenden Lymphgefäße festzustellen, wurden letztere genau untersucht, und in der Tat konnten in denselben nicht nur 2—3 einzelne Zylinderzellen, sondern auch ganze Stückchen von Drüsen von der Größe nicht über 20—30 μ entdeckt werden. Diese drüsigen Gebilde lagen ganz frei im Gefäßlumen, ohne die Wände desselben zu berühren; die Zellen selbst waren nicht groß, deutlich zylindrisch, eng zu einem drüsenartigen Ring gruppiert, der ein deutliches Lumen aufwies. Somit war die Tatsache der Metastasierung (und nicht des proliferativen Wachstums) bewiesen.

Wenden wir uns jetzt zu der Darstellung der Literaturangaben und vergleichen wir unseren Fall mit mehr oder weniger ähnlichen Fällen, denn analoge Beschreibungen, so viel wir wissen, liegen nicht vor.



Fig. 4.

Als die vorliegende Arbeit schon zum Druck fertig war, bot sich mir die Gelegenheit, noch einen seltenen Fall von Heterotopie des Dezidualgewebes und der Drüsenelemente des Uterus bei Schwangerschaft zu beobachten. Mikroskopisch bot die Gebärmutter das gewöhnliche Bild des postpuerperalen Uterus, welches durch einen Entzündungsprozeß mit Gefäßerweiterung und stellenweise zerstreuten Herden von rundzelligem Infiltrat kompliziert war.

Zur mikroskopischen Untersuchung gelangten die in der Nähe der Aortenbifurkation liegenden Lymphdrüsen, in denen folgendes konstatiert werden konnte; es finden sich hier und da in den Sinussen und in der Pulpa voluminöse Ansammlungen von Dezidualgewebe, die denselben Charakter aufweisen, wie auch in der Mucosa uteri; stellenweise liegen mitten unter den Inselchen dieses Gewebes Drüsenelemente mit nicht hohem Zylinderepithel. Die mikroskopischen Bilder ließen keinen Zweifel aufkommen, daß wir es hier mit einem Transport des Dezidualgewebes in die Lymphdrüsen zu tun haben.

Die größte Mehrzahl der Fälle von Heterotopie ist von R. Meyer beschrieben worden, der seine Beobachtungen hauptsächlich an gynäkologischem Material bei verschiedenen chronischen Entzündungsprozessen machte. Im Uterus und in den Tuben fand Verfasser das Eindringen des Epithels durch die ganze Dicke der Wand, so daß die epithelialen Massen stellenweise bis an die seröse Decke der Organe reichten. Ferner sah Autor Hineinwachsen des dezidualen Gewebes, wobei man sogar das Eindringen der Zellen ins Gefäßsystem beobachten konnte. Was die Vagina anbelangt, so sah Meyer solche Fälle, wo die Epithelmassen die Dicke der Wand passierten und in die Muskulatur des Mastdarmes drangen.

Einen besonders interessanten, in seiner Art einzigen Fall von Heterotopie beschrieb R. Meyer im Jahre 1909. Er beobachtete an der Stelle der Striktur in der Flexura sigmoidea Bildung von polypösen Falten, wobei das Epithel des Darmes, nachdem es Drüsengänge im Polypen selbst und im nächstgelegenen Mukosasteil gebildet, sich in Form verzweigter Stränge in die Gewebslücken längs den Gefäßen senkte, durch alle Schichten der Darmwand drang und sich in Form großer Stränge in der Dicke des Mesenteriums und in den Lymphknoten verbreitete. Es gelang dem Autor nirgends, das Eindringen epithelialer Massen in mit Endothel ausgekleidete Lumina zu beobachten, und dieser Umstand ist nach Ansicht Meyers eins der wichtigsten differentialdiagnostischen Symptome in bezug auf den Krebs. R. Meyer vertritt die Meinung, daß die meisten Fälle von Heterotopie zweifellos entzündlichen Ursprungs sind, wenn wir auch zuweilen nicht imstande sind, Entzündungserscheinungen zu konstatieren, so ist dies noch kein Beweis dafür, daß solche nicht früher vorhanden waren. Der Grad und die Stärke der Entzündung haben eine enorme Bedeutung für das Zustandekommen der Heterotopie, besonders besitzt aber die tuberkulöse Infektion (worauf schon Friedländer als erster hingewiesen hatte) die Fähigkeit, Bilder von Heterotopie zu erzeugen, die morphologisch in hohem Grade an Krebs erinnern. Dasselbe gilt auch für die Gonorrhöe. Was das Wesen der Heterotopie anbelangt, so hält R. Meyer dieselbe für einen Typus des Heilungsprozesses, der unter gewissen Bedingungen beobachtet werden kann: dazu ist hauptsächlich einerseits einiges Erhaltensein des Epithels und andererseits Auflockerung sowohl des neugebildeten, als auch des primär vorhanden gewesen Gewebes an der befallenen Stelle notwendig. Zu den Erscheinungen der Heterotopie entzündlichen Ursprungs muß nach Meyer auch die Mehrzahl der Fälle der Adenomyome des Uterus gerechnet werden; nur wenige Fälle dieser Gruppe können durch die Reste der Wolffschen Körper erklärt werden.

Albrecht und Arzt beschrieben 2 Fälle von Heterotopie am Halse, wobei hier die Bildung von Drüsengängen und Zysten in den Lymphdrüsen beobachtet wurde; ein Teil der Drüsenschläuche reichte bis an die Sinusse; letztere waren hier und da erweitert. Die untersuchten Lymphdrüsen lagen den Speicheldrüsen fest an (Parotis und Submaxillaris), wobei in der Kapsel der Drüsen (der Lymphdrüsen) Gänge mit Zylinderepithel entdeckt wurden, welches seiner Struktur nach dem Epithel der Ausführungsgänge der Speicheldrüsen ähnlich war, welcher Umstand zweifellos auf einen Zusammenhang der epithelialen Einschlüsse in den Lymphdrüsen mit den Speicheldrüsen hinwies. Irgendwelche Entzündungserscheinungen von seiten der Speicheldrüsen oder der erhalten gebliebenen Teile der Lymphdrüsen konnten nicht vermerkt werden. Die Struktur sowohl der ersten, als auch der letzten war im allgemeinen vollkommen normal. Seinen Fall faßt Autor als das Resultat kongenitaler Absprengung epithelialer Anlagen der Speicheldrüsen auf.

Wertheim führte systematische Untersuchungen retroperitonealer Drüsen beim Uteruskarzinom auf Metastasen aus und fand drüsige Gebilde, die sich in wenig veränderten Lymphdrüsen befanden; in einem Fall trug das Epithel den Charakter von Flimmerepithel; der größte Teil der Drüsengänge lag in der Rinde der Drüsen und unter der Kapsel, d. h. ähnlich wie in unserem Fall. Adenomatöse Einschlüsse beobachtete Wert-

heim in 15 % aller untersuchten Krebsfälle und wurden von ihm als Metastasen aufgefaßt. Derselbe Forscher untersuchte zwecks Kontrolle in 80 Fällen die Beckendrüsens und fand absolut keine Veränderungen in denselben; aus diesem Grunde stellte er die Theorie der kongenitalen Dystopie der Wolffschen Anlagen in Abrede. Der einzige Widerspruch, auf den Wertheim hinwies und der unserer Meinung nach große Bedeutung hat, besteht im Aussehen des metastasierten Epithels in bezug auf seine Urquelle. Nach der Lehre von Hansemann müssen die Erscheinungen der Anaplasie in den Metastasen schärfer ausgeprägt sein, als in der Primärgeschwulst; beim Autor wurde aber das entgegengesetzte Bild beobachtet, denn das Epithel in den Lymphdrüsen hatte vollkommen gutartiges Aussehen.

Die Arbeit Wertheims lenkte die Aufmerksamkeit vieler Forscher auf sich, wobei die Mehrzahl derselben sich den Schlußfolgerungen des Autors nicht anschließen konnte und geneigt war, die drüsigen Einschlüsse für eine eigenartige Veränderung des Endothels aufzufassen. — R. Meyer, Kraemer, Falkner, Fischer; eine analoge Meinung über die drüsigen Einschlüsse der retroperitonealen Drüsen vertreten Henke und Kaufmann. Indem aber andere die Möglichkeit einer derartigen Umwandlung der Endothelzellen in Abrede stellen, behaupten sie von der Entwicklung adenomatöser Gebilde aus abgesprengten Resten der Wolffschen Körper sprechen zu können — Ries, Wülfling, Krämer und andere. Die Fälle Wertheims sind für uns von besonderem Interesse schon aus dem Grunde, weil der Prozentsatz der gefundenen drüsigen Einschlüsse ein sehr hoher ist (13 %), während z. B. Albrecht erwähnt, daß drüsige Einschlüsse in Lymphdrüsen ohne Vorhandensein eines Primärkrebses irgendwo im Organismus nur in den seltensten Fällen konstatiert werden, und die Zahl 13 scheint ihm ebenfalls eine enorme zu sein. Es ist ja möglich, daß ein Teil der Wertheimschen Befunde wirklich Krebsmetastasen waren; andererseits darf auch das skeptische Verhalten vieler Autoren nicht unerwähnt bleiben, welche die Präparate von Wertheim gesehen haben und die Ähnlichkeit der drüsigen Einschlüsse mit den Krebsmetastasen kategorisch in Abrede stellen. Es scheint uns, daß die Veränderungen der Drüsen in den Fällen von Wertheim den unsrigen sehr ähnlich sind, und wir möchten uns auch dahin aussprechen, daß Autor in seinen Fällen nicht mit Metastasen, nicht mit einer Umwandlung des Endothels und nicht mit der Dystopie der Wolffschen Körper zu tun hatte, sondern mit Heterotopie (Versprengung) drüsiger Elemente des Uterus, wo Autor auch in der Tat überall deutliche Entzündungserscheinungen neben beginnendem Karzinom beobachtete. Über den Zustand des Darmkanals haben wir keine Angaben gefunden.

Falkner fand in einem Fall (von 10) von andauernder eitriger Entzündung des Colum uteri (ohne Krebs) adenomatöse Einschlüsse in den retroperitonealen Drüsen.

Ries behauptet, daß die Einschlüsse aus adenomatösem Gewebe in den retroperitonealen Drüsen Nachkommen der Wolffschen Körper darstellen; in einem Teil seiner Fälle beobachtete er diese Einschlüsse gleichzeitig mit Adenomyomata uteri, welche letztere er gleich Recklinghausen zu den Defekten des embryonalen Formationsprozesses zählt.

Dieselbe Erklärung geben ihren Fällen auch Wülfling, Franqué, Krämer und Sick.

Wülfling beobachtete in einem Fall von beginnendem Zervixkarzinom adenomatöse Einschlüsse der Retroperitonealdrüsen, wobei bei der Sektion noch folgendes gefunden wurde: Colitis inveterata, Periproctitis fibrosa et purulenta, Endometritis, Salpingitis, Adenomyomata uteri, Intumescencia glandularum retroperitonealium. Letztere enthielten zylinderzellige tubuläre Einschlüsse, die stellenweise an die Struktur des Adenoms erinnerten. Sie fanden sich in verschiedenen Teilen der Drüsen; um die Drüsenzellen herum — Entwicklung von retikulärem Gewebe. Stellenweise trugen die Zylinderzellen den Charakter von Becherzellen.

Interessant ist es, daß Wülfling die Frage über die Adenomyome seines Falles im Zusammenhange mit der voreingenommenen Anschauung über die kongenitale Heterotopie in den Lymphdrüsen zu lösen versucht, während doch eine solche Annahme wenig begründet erscheint, was schon aus den Sektionsbefunden hervorgeht; unserer Meinung nach spielten auch hier die Veränderungen des Darmes und der Genitalien die erste Rolle, d. h. die Einschlüsse in den Drüsen im Fall Wülflings sind ein Produkt der entzündlichen Heterotopie.

Sick beobachtete in der rechten Nebennierenkapsel und in einer Lymphdrüse des kleinen Beckens bei ein und derselben Person zystöse Höhlen, die mit Flimmerepithel ausgekleidet waren.

Indem Lubarsch überhaupt über Heterotopie spricht, behauptet er, daß am häufigsten diese Erscheinung im Magen-Darmtraktus und in der Gallenblase zur Beobachtung kommt. Die Hauptursache dieser Erscheinung bildet der Entzündungsprozeß. Lubarsch erwähnt unter anderem, daß die kongenitale Heterotopie des Epithels, z. B. der Lieberkühnschen Drüsen unter die Muskularis usw. äußerst selten vorkommt; mit der Kongenitalität alle wahren Fälle von Heterotopie zu erklären, wie man es gewöhnlich tut, wäre absolut falsch.

Aschoff und Askanazy sind der Meinung, daß immerhin die größte Mehrzahl der Fälle von Heterotopie, besonders des Uterus, auf eine embryonale Genese zurückgeführt werden müssen.

Maresch beschreibt einen Fall von Heterotopie des Tubenepithels, wobei er Einwucherung in die Ligamenta lata beobachtete.

Ziegler beobachtete atypische Wucherungen des Darmepithels bei ulzerösen Prozessen. Dieselben Befunde beschreibt Richter bei Darmtuberkulose.

Von den angeführten Literaturangaben haben für uns das größte Interesse die Fälle von Wertheim, Wülfling und der Fall R. Meyer mit Heterotopie der Flexura sigmoidea. Wie wir es schon oben beschrieben, drangen in diesem Fall Epithelstränge weit über die Grenzen der Darmwand hinaus und erreichten kontinuierlich die Lymphdrüsen. Die Möglichkeit des Vorhandenseins von Krebs wurde vom Autor nicht nur auf Grund morphologischer Merkmale des Epithels selbst und des gesamten mikroskopischen Bildes ausgeschlossen, sondern auch klinisch bestätigt, weil die Kranke sogar ein Jahr nach der Entfernung des befallenen Teiles gesund war, trotzdem das Mesokolon mit Herden des aberrierten Epithels zurückgelassen waren. Dieser Fall ist von Meyer mit Recht als einziger hingestellt worden, da die atypischen Wucherungen in der Tat nirgends solche enorme Dimensionen erreichten.

Indem wir auf unseren Fall wieder zu sprechen kommen, können wir sagen, daß hier ebenfalls ein Fall von Heterotopie des Darmepithels auf dem Boden einer chronischen ulzerösen Kolitis vorlag. Was hier besonders interessant und originell war, das ist der Transport des Zylinderepithels längs den Lymphwegen in die Retroperitonealdrüsen, wo eine Implantation der drüsigen Elemente und ihr weiteres Wachstum stattfand.

Fälle gutartiger Metastasen des Epithelgewebes sind im allgemeinen nicht selten und werden sowohl auf dem Wege des Blut-, als auch des Lymphsystems beobachtet, wobei es keinem Zweifel unterliegt, daß der

größte Teil derartiger Transporte der Beobachtung entgeht, und zwar schon aus dem Grunde, weil die metastasierten Elemente an und für sich wenig lebensfähig sind und nicht immer im neuen Milieu für ihr weiteres Wachstum bequeme Bedingungen finden. Schmorl weist z. B. in seiner Arbeit über die Frage des Schicksals embolisch verschleppter Plazentazellen in den Lungen darauf hin, daß nur in der verschwindenden Anzahl derartiger Fälle progressive Veränderungen von seiten des Zellenepithels vermerkt werden konnten. Mit dem Blutstrom können nicht nur einzelne synzytiale Zellen verschleppt werden, was häufig der Fall ist, sondern auch Stücke ganzer Chorionzotten, die sogenannte „Zottendeportation“. Unter 158 untersuchten Fällen von Gravidität sind progressive Veränderungen der Plazentazellen in den Lungen in 3 Fällen beobachtet worden, wobei in allen diesen 3 Fällen Blasenmohle bestand. Indem Schmorl diesen letzten Umstand in Betracht zieht, kommt er zu dem Schluß, daß die Möglichkeit der Entwicklung eines ektopischen Chorionepithelioms durch das Vorhandensein eines pathologischen Zustandes der Plazenta und ihres Epithels bedingt ist. Beim Fehlen dieser Bedingungen ist das Wachstum der embolischen Massen begrenzt und kommt bald zum Stillstand. Diese Schlußfolgerung Schmorls können wir in bezug auf unseren Fall durchaus bestätigen, wir schließen uns der Meinung des Autors über die primäre Veränderung der Eigenschaften des Epithels an der Stelle des Grundleidens absolut an, wobei bei Verschleppungen in andere Organe diese Eigenschaft beibehalten wird. Es unterliegt keinem Zweifel, daß sowohl die Plazentazellen, als auch die neugebildeten, unreifen, drüsigen Epithelzellen mehr lebensfähige und weniger differenzierte Generationen sind, welcher Umstand die Möglichkeit ihrer Implantation und ihres Wachstums auf zufälligem, ungewöhnlichem Boden erleichtert. Zweifellos kommt der Transport epithelialer Zellen im Organismus überhaupt viel häufiger vor, und wenn ihr weiteres Wachstum auch selten beobachtet wird, so ist dies nur durch ihre geringe Lebensfähigkeit zu erklären; Lubarschs Einteilung in epitheliale Heterotopien und heterotope Wucherung erscheint durchaus berechtigt. Wie R. Meyer an seinem Fall gezeigt hat, besitzt das heterotope Epithel junger Generationen nicht nur eine ausgesprochene Fähigkeit, gleiche Zellen zu produzieren, sondern übt auch zweifellos einen Einfluß auf den Charakter des umliegenden, sich formierenden Bindegewebes aus (das Gesetz der formativen Reizung). Bei der Beschreibung unserer Präparate erwähnten wir die Neubildung unter den drüsigen Höhlen — in den Lymphdrüsen — eines Gewebes mit retikulärem Charakter, wobei wir geneigt sind, diesen Umstand geradeso zu erklären und nicht in dem Sinne, daß das retikuläre Gewebe metastatischen Charakters war. Wir möchten damit nicht sagen, daß bei Heterotopien das Epithel primär und das Stroma sekundär in Wucherung gerät, sondern umgekehrt; diese Meinung Benekes wird schon dadurch auf das beste wider-

legt, daß das Epithel diejenigen Teile durchwuchert, wo primär die größten Veränderungen im Stroma stattgefunden haben, wo das Gewebe aufgelockert ist, den Charakter von Granulationen trägt oder wo es zum völligen Schwund desselben mit Bildung eines Defektes gekommen ist, welcher schon sekundär der Epithelisation anheimfällt. Indem wir R. Meyer vollkommen beipflichten und die Heterotopie des Epithels als eine Sekundärererscheinung auffassen, müssen wir doch darauf hinweisen, daß es im weiteren zur innigen gegenseitigen Wirkung aller Gewebelemente kommt, die durch den Entzündungsprozeß zu progressiven Veränderungen angeregt werden; andererseits unterliegt es keinem Zweifel, daß eine große Bedeutung im Entwicklungsgrade der Heterotopien verschiedenen degenerativen Veränderungen von seiten der glatten Muskelfasern zukommt; durch die Auflockerung der Muscularis mucosae und deren vollständige Auflösung werden die Grenzen der Schleimhaut vollständig verwischt, wodurch ein freier Zugang für die Wucherung der nicht minder veränderten Submukosaschicht geschaffen wird. Daß die Muskelfasern die Wucherung des Epithels zurückhalten, darauf weist auch Meyer hin; dort, wo in seinem Fall sich die Muskelschicht befand, waren die Wucherungserscheinungen des Epithels nur sehr gering, und diesen Umstand stellt er in Zusammenhang mit der großen Spannung des Muskelgewebes, die vom Krebs als „aktivem“ Prozeß verhältnismäßig leicht überwunden wird und die für die Heterotopie als einen nach der Lubarschen Terminologie „passiven“ Prozeß nicht zugänglich ist.

Unser Fall erscheint eigenartig und wichtig noch in der Beziehung, daß durch ihn eine der Grundthesen R. Meyers in der Lehre über die Heterotopie des Drüsenepithels erschüttert wird. Den Hauptunterschied zwischen Heterotopie und Krebs erblickt Meyer darin, daß das heterotope Epithel durch das Endothel der Lymphgefäße nicht dringen kann und nur die Gewebslücken auskleidet, die des Endothelüberzugs entbehren. In unserem Fall aber war das Vorhandensein von Epithelzellen in den wahren Lymphgefäßen und Sinussen sowohl in Form einzelner Zellen, als auch ganzer Drüsen festgestellt, aus diesem Grunde ist das gegebene Kriterium kaum als wertvoll anzuerkennen. Die Möglichkeit des Eindringens verschiedener Fremdkörper aus dem Darm in die Mesenterialdrüsen bei Fehlen jeglicher Veränderungen von seiten des Darmes unterliegt unserer Meinung nach keinem Zweifel; hierher gehört z. B. ein Fall von Abrikossow, der Entwicklung eines Zystizerkus in einer Mesenterialdrüse beobachtet hat. Es darf nicht wundernehmen, daß bei ausgeprägten ulzerösen Prozessen, wo das Gewebe locker ist, die Gefäße stark erweitert, teilweise eröffnet sind, solche Fälle von Deportation, wie der unsrige, zur Beobachtung kommen können.

Wir hatten schon oben, bei der Beschreibung der Veränderungen in den Retroperitonealdrüsen unseres Falles darauf hingewiesen, daß das Epithel

die Höhlen der Lymphsinusse auskleidete — ein Umstand, der an das Wachstum von Metastasen des Drüsenepithels (krebsigen) in den Lungen sehr erinnert, wo es sich längs den alveolären Scheidewänden in regelmäßigen Schichten lagert, indem es das desquamierte Alveolarepithel ersetzt. Wie dort die fermentativen Substanzen der Krebselemente Autolyse des Alveolarepithels hervorrufen, so fand in unserem Fall nach vorhergegangener Desquamation des Sinusendothels (infolge des Entzündungsprozesses) eine Epithelisation der Sinusse statt. In der Literatur fanden wir Angaben darüber, daß die drüsenartigen Einschlüsse der Retroperitonealdrüsen verschiedenen Charakter tragen und in erster Linie Krebsmetastasen sein können. Für unseren Fall ist eine derartige Annahme vollständig überflüssig aus verschiedenen Gründen; vor allem decken sich: das Fehlen bei der Sektion eines primären Geschwulstherdes, der Charakter und das Wachstum des Epithels, Tendenz zur Abschnürung in die Kapsel mit nachfolgendem Absterben mit den Befunden, die für Krebs charakteristisch sind, nicht. Konnten vielleicht die drüsenartigen Gebilde als Resultat einer eigenartigen Umwandlung des Endothels der Lymphsinusse zustande kommen; liegen hier nicht Erscheinungen von Heteromorphie vor? R. Meyer hält, indem er sich auf die Fälle von Wertheim bezieht, eine derartige Erscheinung von seiten des Endothels für möglich, zumal in der Nähe von bösartigen Neubildungen und zu gleicher Zeit in stark veränderten Drüsen; er führt zwei derartige Fälle an, wo er drüsenartige und zystöse Einschlüsse unter der Kapsel der Drüse und in derselben fand, und sagt, daß man an dem Ursprung dieser Gebilde aus Endothel nicht zweifeln durfte. Auf Grund dieser Beobachtungen neigt R. Meyer dazu, den größten Teil der Fälle von Wertheim auf diese Weise zu erklären.

Krämer, Falkner schließen sich dieser Erklärung an.

Ribbert zeigte, daß bei chronischen Entzündungen und beim Drüsenkrebs, ferner beim Typhus Proliferation und Desquamation des Endothels in Form großer, unregelmäßig gelagerter Zellmassen, die das Lymphgefäßsystem ausfüllen, durchaus möglich sind.

Fischer beschreibt die Umwandlung des Endothels in große, polygonale Zellen.

Renaut erhielt auf experimentellem Wege prismatische Umwandlung des Endothels; zumal beim Krebs fiel ein derartiges Bild der Irritation des Endothels ins Auge, so daß einige Autoren — Zucke und Gussenbauer — darin eine direkte Umwandlung des Endothels in karzinomatöse Elemente erblickten.

Albrecht, der die Präparate von Wertheim durchgesehen hatte, stellt kategorisch die Möglichkeit der Erklärung seiner Fälle durch eine derartige Umwandlung des Endothels in Abrede und behauptet fest und sicher, daß

sich Zylinderzellen mit kutikulärem Saume oder Flimmerhärcchen niemals aus Endothel entwickeln können.

Orth stellt ebenfalls die Möglichkeit der Umwandlung bindegewebiger Gebilde in epitheliale kategorisch in Abrede.

An unseren Präparaten haben wir niemals Bilder der obenerwähnten Veränderung des Endothels beobachten können; ferner war der Charakter des Epithels der drüsigen Gebilde selbst derartig typisch, daß es wohl ganz fälschlich wäre, es für ein in loco entstandenes Gebilde zu halten; endlich sprechen: das Vorhandensein von Schleimmassen in den Drüsenlumina und drüsiger Elemente in Form freiliegender Stückchen in den zuführenden Lymphgefäßen gegen die Annahme „einer Umwandlung“. Der Umstand, daß nicht immer unser Epithel mit einem deutlichen kutikulären Saume versehen war, beweist noch nichts, da Heterotopie und ein gewisser Grad von Heteromorphie zwei einander parallele Erscheinungen sind und häufig einander begleiten.

Haben wir es hier vielleicht mit einer unregelmäßigen Formation kongenitalen Charakters in dem Sinne zu tun, wie es Ries, v. Franqué, Wülfling, Krämer, Sick, Hildebrand, König, Albrecht und andere auffassen? Sind vielleicht die drüsigen Einschlüsse verschleppte Reste der Wolffschen Körper?

Den Beweis dafür zu liefern, daß diese Annahme nicht stichhaltig ist, heißt die Mehrzahl der obenerwähnten Erwägungen wiederholen; verschiedene Fälle von Heterotopie auf die Kongenitalität der Ursachen zurückzuführen nur aus dem Grunde, weil die gegebene Erscheinung ihrem Bilde und dem Ort ihres Vorhandenseins nach fremd und ungewöhnlich ist, würde heißen die Verwirrung und Unklarheit, die in diesem Gebiet herrschen, noch größer zu machen. Da wir vor uns eine entzündliche Heterotopie im Darm, ferner Metastasen des Epithels in den abführenden Gefäßen haben, nachdem wir Reaktion auf Schleim im Inhalt der Drüsengänge erhalten, haben wir keinen Grund, uns auf die Theorie der Verschleppung von Keimen der Wolffschen Körper zu stützen.

Wie schon oben erwähnt, ist die Frage über die Heterotopie in bezug auf den Krebs von besonderem Interesse. Indem viele Forscher Fälle von Heterotopie als Resultat des Entzündungsprozesses beobachteten, tauchte bei ihnen der Gedanke auf, mittels ständiger Reizung eines gewissen Gebietes die Grade von Heterotopie hervorzurufen, die morphologisch sich dem Krebs so stark nähern.

Wir möchten an dieser Stelle nur einige diesbezüglichen Arbeiten erwähnen.

Bernhard Fischer injizierte Öllösung von Scharlach R. in das Ohrgebiet beim Kaninchen und erhielt scharf ausgesprochene atypische Wucherungen des flachen Epithels mit Proliferation in den Knorpel und Eindringen in die Lymphgefäße; die Wucherungen hatten baumartige Form mit Desquamation ganzer Epithelzellengruppen; nach Resorption

des eingeführten Materials, schwanden allmählich die Epithelmassen und ihr weiteres Wachstum kam zum Stillstand; sie fielen der Verhornung und dem Absterben anheim.

Trotz des beschriebenen Bildes ist B. Fischer weit davon entfernt, die erhaltenen Resultate für experimentellen Krebs anzusehen, und spricht sich dahin aus, daß, wenn er auch das Eindringen des Epithels in die Lymphdrüsen und Lungen gefunden hätte, der ganze Prozeß in seinen Augen doch ein gutartiger geblieben wäre.

Lubarsch rief atypische Epithelwucherungen bei weißen Ratten mittels Paraffin-injektionen hervor. Brosch sah bei Meerschweinchen die Bildung von Perlen mit Metastasierung des Epithels in die Tiefe. Fütterer erzeugte durch Röntgenisation atypische Wucherungen im Kaninchenmagen.

Es ist wichtig, daß alle zitierten Autoren sich zu den erhaltenen Befunden reserviert verhalten und keineswegs geneigt sind, ihre Bilder als echt karzinomatöse aufzufassen. Neben diesen bescheidenen Schlußfolgerungen finden wir bei einigen Autoren ganz positive Hinweise darauf, daß es ihnen endlich gelungen wäre, mittelst chronischer Reizung echten experimentellen Krebs hervorzurufen. In dieser Beziehung ist die Arbeit von Fibiger von ganz besonderem Interesse.

Der betreffende Forscher rief mittelst einer besonderen Nematodenrasse bei Ratten papillomatöse Epithelwucherungen hervor mit Eindringen desselben tief in die Magenwand bis zur serösen Decke. In der Mehrzahl der Fälle sah Autor trotz der relativen Bösartigkeit des Entzündungsprozesses typischen Krebs nicht, da das Invasionswachstum fehlte. In vier Fällen waren aber die Veränderungen so scharf ausgesprochen, trugen einen derartig deutlichen proliferativen Charakter (mit Bildung von Metastasen in den inneren Organen), daß sie vom Autor als echte Krebse aufgefaßt wurden. Die Metastasen fanden sich in einer Lymphdrüse in der Nähe der Milz, in der Harnblase und in einer Lunge. Das Fehlen von Nematoden an den Stellen der Metastasen dient für Fibiger als Grundkriterium bei der Lösung der Frage über das Vorhandensein echter Krebsmetastasen in seinen vier Fällen. Überzeugen wir uns davon, ob dies richtig ist.

Soweit wir uns persönlich an den (mikroskopischen) Präparaten Fibigers überzeugen konnten, stellen die Metastasen in den inneren Organen Anhäufungen von hauptsächlich verhornten Massen dar, und nirgends kann man Proliferationswachstum des metastasierten Epithels wahrnehmen. Wir sehen beim Autor Transport epithelialer Massen, aber nirgends Verschleppung von proliferierender Epithelgeschwulst, wie sie sich im Magen präsentiert; die Krebszellen Fibigers sind lebensfähig und wuchern nur in Gegenwart starker Reizungsmomente in Form der Nematoden oder deren Toxine; ohne letztere ist ihr Wachstum nur sehr beschränkt. erinnert dies alles nicht an die Versuche von B. Fischer, der das Epithel nur so lange wuchern sah, bis der Erreger — Öllösung von Scharlach — seine Wirkung entfaltete. Hält man sich ferner an die Theorie von Ribbert, der als Ursache des schrankenlosen Wachstums des Krebs epithels den Verlust des Zusammenhanges desselben mit seiner Urquelle ansieht, so darf man um so weniger die Metastasen Fibigers als echte Krebsmetastasen auffassen, da die Epithelzellen, nach Verlust des Zusammenhanges mit der Magengegend und nach ihrem Transport in eine ganz andere Stelle nicht nur die nötigen Krebs-

eigenschaften nicht aufwiesen, sondern auch absolut keine proliferative Tätigkeit entfalteten; das Epithel besaß ohne Hilfe der Nematoden nur eine geringe Fähigkeit zur Proliferation und starb unter Verhornung ab. Fibiger ist der Meinung, daß, wenn das Epithel einmal den Impuls zur Wucherung und Metastasierung erhalten, im weiteren die Anwesenheit von Nematoden nicht mehr notwendig erscheint. Diese Schlußfolgerung ist unserer Meinung nach absolut unbegründet: daß das Epithel des Magens zur Wucherung durch die Nematoden angeregt wurde — ist verständlich, daß es aber diesen Impuls für immer erhalten, daß es biologisch kankrös wurde, ist durchaus nicht bewiesen. Wenn wir uns vorstellen, daß die Zellen der Metastasen Fibigers auch Lebensfähigkeit besäßen, wenn wir ferner annehmen, daß wir einige Bilder des Wachstums und der Proliferation erhalten hätten, so hätten wir trotzdem keine genügenden Beweise, zu behaupten, daß wir es hier mit Krebs und dessen Metastasen zu tun haben.

Soweit uns ferner bekannt, sind Versuche mit der Wirkung von Nematoden auf das Epithelgewebe (und auch Muskelgewebe) schon seit langem von Eberth (in den Lungen) ausgeführt worden; es wurden dabei schrofie atypische Wucherungen des alveolären Epithels bis zur Bildung von mehreren Schichten beobachtet, wo von der Anwesenheit der Nematoden keine Rede sein konnte, d. h. wo nur ein Impuls zur Wucherung bestand; letztere fand auch in Wirklichkeit statt, gab aber dem Autor nicht das Recht, über Malignität des Prozesses im engeren Sinne des Wortes zu sprechen.

Indem wir somit die Fälle Fibigers für echte Krebse nicht halten, die auf experimentellem Wege hervorgerufen waren, glauben wir, daß alle diese Fälle zur Kategorie der Heterotopien, erzeugt durch Reizung und Entzündung, gehören. Auch seine Metastasen (Versprengung nach Meyer) waren das Resultat der Deportation epithelialer Elemente, die sich ungefähr nach demselben Typus und infolge derselben anatomischen Ursachen entwickelten, wie auch in unserem Fall von Metastasen des Darmdrüsenepithels.

Wir werden auf die Erörterung vieler Fälle von Krebs nicht näher eingehen, die sich auf dem Boden des einen oder des anderen Entzündungsprozesses entwickelt haben. Eins unterliegt keinem Zweifel, daß man bei der Feststellung eines derartigen Zusammenhanges mit der größten Vorsichtigkeit verfahren muß und daß heterotopische Wucherungen auf ihrer Akme wirklich einen Krebsprozeß dort vortäuschen können, wo er de facto nicht besteht. Auf die Frage, ob Übergänge atypischer Wucherungen in Krebs vorkommen oder nicht, geben solche kompetente Forscher, wie z. B. Lubarsch, keine positive Antwort, glauben jedoch, daß derartige Übergänge möglich sind. Lubarsch weist auf eine interessante Erscheinung hin, daß ungefähr in 45—55 % der Fälle von Heterotopien im Bereiche des Magen-Darmkrakts irgendwo im Organismus Krebs gefunden wird; außerdem wird die Heterotopie selbst am häufigsten im Alter von 45 Jahren für den Darm

und von 60—62 Jahren für den Magen und die Gallenblase beobachtet. Die Vergrößerung der Zahl der Fälle von Heterotopie mit dem Alter hebt auch R. Meyer hervor.

Die allgemeine Meinung der Autoren über den genetischen Zusammenhang zwischen Krebs und Heterotopieerscheinungen ist eher eine negative, da die Zahl sicherer Fälle eines derartigen Zusammenhanges trotz der Häufigkeit der Heterotopien eine nur sehr geringe ist. Wenn diese These in bezug auf die Heterotopien entzündlichen Charakters als allgemein anerkannt gilt, so herrscht in bezug auf die Heterotopien kongenitalen Ursprungs eine andere Meinung, und zwar in dem Sinne, daß sie augenscheinlich häufiger als Quelle bösartiger neoplastischer Prozesse dienen; daß aber andererseits auch die embryonal heterotopischen Zellen nicht zur Krebsbildung führen müssen, wird teilweise durch den häufigen Befund von gutartigen Zysten und Adenomyomen der Nieren bewiesen.

Literatur.

1. Fibiger, Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 13. — 2. Borst, Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch., 1904. — 3. H. Albrecht und Arzt, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol., Bd. 4. — 4. Brosch, Virch. Arch., Bd. 162. — 5. Fütterer, Ergebnisse d. Allg. Path., IX, Abt. 2. — 6. Borst, Geschwulstlehre. — 7. Friedländer, Über Epithelwuch. und Krebs, 1883. — 8. Orth, Lehrb. d. spez. Path. Anat., Bd. 1. — 9. Ziegler, Lehrb. d. spez. path. Anat. 1902. — 10. Richter, Zieglers Beiträge, Bd. 39. — 11. R. Meyer, Ergebnisse d. allg. Path., IX, 2. — 12. Derselbe, Virch. Arch., Bd. 195. — 13. Derselbe, Virch. Arch., Bd. 172, H. 3. — 14. Derselbe, Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch., X. — 15. Derselbe, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 42, 43, 44, 49. — 16. Derselbe, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 58. — 17. Lubarsch, Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch., X. — 18. Ries, Ref. in Monatsschr. f. Geburtsh. und Gynäk., Bd. 18. — 19. Wülfling, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., 1902. — 20. Krämer, Arch. f. Gynäk., Bd. 73. — 21. Falkner, Zentralbl. f. Gynäk., 1903. — 22. Fischer, Deutsche Chirurgie, 1901. — 23. v. Franqué, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 44. — 24. Kramer, Arch. f. Gynäk., Bd. 65. — 25. Siek, Virch. Archiv, Bd. 172. — 26. J. Richter, Zieglers Beiträge, Bd. 39. — 27. Bernh. Fischer, Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch., X. — 28. Derselbe, Münch. med. Wochenschr., 42. — 29. Schmorl, Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch. VIII. — 30. Maresch, Salpingitis nodosa, Verhandl. d. Deutschen Path. Gesellsch. XI. — 31. Wertheim, Verhandl. d. Gesellsch. f. Geburtsh. u. Gynäk., 1902. — 32. Eberth, Virch. Archiv., Bd. 72.
-