

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen. — Direktor:  
Geheimrat Prof. Dr. *Kaufmann*.)

## Zur Frage der differentialdiagnostischen Verwendbarkeit der Gitterfaserfärbung bei Carcinomen und Sarkomen.

Von

Dr. H. Edelmann,  
Volontärassistent.

Mit 5 Textabbildungen.

*Eingegangen am 29. Juni 1925.*

Eine besondere Beachtung gewannen die Gitterfasern in der Geschwulstlehre dadurch, daß man sich durch ihren Nachweis praktischen Nutzen bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung vor allem von Carcinomen und Sarkomen versprach. Neben *Carl*<sup>6</sup>), *Hulisch*<sup>13</sup>) u. a. waren es besonders *Kuru*<sup>19</sup>) und *Fujiki*<sup>9</sup>), die sich mit dieser Frage beschäftigten. Während *Kuru* in seiner Arbeit aus dem hiesigen Pathologischen Institut (Geheimrat *Kaufmann*) die Darstellung der Gitterfasern nach der Versilberungsmethode von *Bielschowsky-Maresch* mit einigen Einschränkungen, auf die ich im Laufe meiner Ausführungen eingehen werde, als eine für die Differentialdiagnose entscheidende Methode hinstellte, glaubt *Fujiki* die differentialdiagnostische Bedeutung der Gitterfaserdarstellung letzthin ablehnen zu müssen.

Auf Anregung von Herrn Geheimrat *Kaufmann*, dem ich durch seine unermüdliche Unterstützung sehr zu Dank verpflichtet bin, wollen wir durch vorliegende Untersuchungen Stellung in dieser Streiffrage zu gewinnen versuchen.

Zunächst einige Bemerkungen zur Technik. Die Methode gestaltete sich nach der von *Bielschowsky-Maresch* angegebenen Vorschrift, wie sie in *Schmorls* Untersuchungsmethoden aufgezeichnet ist (Versilberung mit nachträglicher Goldchloridfixierung). Das untersuchte Material war in allen Fällen frisch entnommen und entstammte fast ausschließlich den dem Institut zugehenden Einsendungen, zum geringsten Teil war es durch Sektionen gewonnen. Der Versilberung wurden nur Paraffinschnitte unterzogen. Zum Vergleich wurden Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin, nach *van Gieson* und *Mallory*, daneben auch die nach *Weigert* auf elastische Fasern vorgenommen.

Der Versilberung unterworfen wurden 215 verschiedene Gewebe; davon waren 71 Carcinome, 54 Sarkome, 29 gutartige Gewächse, elf

spezifische und unspezifische Entzündungen und 49 verschiedenartige normale Organe.

Die in den letzten Jahren am häufigsten angewandte Bielschowsky-Maresch-Imprägnation erwies sich als ein leistungsfähiges und sehr geeignetes Verfahren. Doch rief dasselbe, abgesehen von den immer dabei schwarz erscheinenden Gitterfasern, im kollagenen Gewebe nicht das gleiche Farbenbild hervor. Während ein Teil der Untersucher behauptet, daß es stets braun wird, andere sagen „bräunlich“, fanden wir es bei der vorgeschriebenen 1 proz. Goldchloridlösung in rötlich-violettem Ton [vgl. auch *Bielschowsky*<sup>4</sup>]. Auch *Fujiki*<sup>10</sup>) erzielte bei der gleichen Goldchloridlösung nicht immer eine Braunfärbung des Bindegewebes. Er sagt allerdings nur: „Das Bindesubstanzgewebe tritt in der Silberimprägnation nicht immer braun hervor.“ *Kuru*<sup>19</sup>) bezeichnet den Farbton des Kollagens als mehr bräunlich [vgl. ebenso *Maresch*<sup>22</sup>]. *Jutaka Kon*<sup>18</sup>) beobachtet beim Belassen der Schnitte über eine Viertelstunde im Goldbad eine grau-violette Verfärbung, insbesondere der Randteile; er sah hier sogar eine Entfärbung der schwarzen Fasern. Einen derartigen vom Rand her über den Schnitt sich ausbreitenden Farbumschlag konnte ich nicht wahrnehmen\*). Eine Entfärbung im Goldbad, wie *Kon*<sup>18</sup>) sie sah, beobachtete ich gleichfalls niemals.

Die Rot- oder Rot-Violettfärbung am Formalinpräparat ist in dem Einwirken des Goldchlorids zu suchen; und es zeigen sich hier je nach der Konzentration die verschiedensten Farbtöne (braun, rot, violett). Bei 1 proz. Lösung erscheint die Färbung rot-violett und ist bei schwächerer Lösung braun [s. *Ostwald*<sup>28</sup>), Kolloidales Gold].

In 5 proz. Formalin reduziertes Gewebe einem Wassergoldbad (auf 100 ccm destilliertes Wasser einige Tropfen Goldchlorid) ausgesetzt, ließ das Kollagen bräunlich erscheinen; Zusatz einiger Tropfen Eisessig zum Wassergoldbad erzeugte einen dunkelbraunen Farbton. Eine 1 proz. Goldchloridlösung mit wenigen Tropfen Eisessig untermischt, färbte das Bindegewebe mehr nach rot tendierend, ohne Eisessigzusatz gleichmäßig rot-violett. Im übrigen sind die verschiedensten Umstände (die Beschaffenheit des Gewebes, der Formalingehalt des Gewebes) von Einfluß, daß bei Anwendung derselben 1 proz. Goldchloridlösung alle möglichen Übergänge zwischen Rot und Rot-Violett zustandekommen. Bei unserer Untersuchung konnte 5—20 proz. Formalin als geeignet bezeichnet werden.

Nicht immer gelang es, trotz genauerer Innehaltung der Färbevorschrift eine Kernfärbung zu erzielen. Auffallend war, daß sich dieser Ausfall am häufigsten an Spindelzellen- und Fibrosarkomen einstellte. Die Thioninkernfärbung, bei welcher die Schnitte so kurz wie möglich der Farbe ausgesetzt waren, half in solchen Fällen recht gut nach.

\*) Wo der Farbumschlag eintrat, hing vielmehr ganz von der zufälligen Verteilung des Kollagens im Präparat ab.

Ich habe meine Ergebnisse mit denen der mir durch die Literatur bekannt gewordenen Forscher jeweils an entsprechender Stelle zusammengestellt und ferner einige Gewächsarten untersucht, die meines Wissens bisher noch nicht berücksichtigt wurden. Erwähnt sei, daß die von *Hulisch*<sup>13)</sup> untersuchten Geschwülste der Achúcarro-Ranke-Imprägnation<sup>1)</sup> unterzogen wurden, während alle übrigen Untersucher sich der Bielschowsky-Maresch-Färbung bedienten.

Die genaue Untersuchung der Geschwülste gleichen histologischen Baues zeigte eine Übereinstimmung, die es nicht nötig machte, jede einzeln zu schildern; vielmehr ließen sich hier die histologischen Verhältnisse in der Regel zusammenfassend besprechen.

Zunächst meine Beobachtungen über die *Rundzellensarkome*.

Das Gitterfaser system zeigte sich als ein groß- oder kleinmaschiges Netz, teils war es einem weitverzweigten Baum vergleichbar, teils bildete es ein willkürlich angeordnetes Gerüst feinster Fibrillen. Im allgemeinen war dieses im Zentrum der Neubildungen nicht so ausgesprochen wie in den Randteilen, in welche der Tumor infiltrierend eindrang. In dieses System sind die Rundzellen eingebettet.

Sie liegen zu zweien und wenigen mehr — im Kern des Sarkoms auch in größeren Komplexen — dicht beieinander. Die schwarzen Fasern senden hie und da blind endende Ausläufer in die Zellkomplexe hinein.

In den Randteilen, wo die Sarkomzellen in das angrenzende Gewebe einzeln, zu zweien oder wenigen mehr eindringen, hüllen Gitterfasern diese Eindringlinge ein.

*Hulisch*<sup>13)</sup>, *Ranke*<sup>29)</sup> und *Fujikis*<sup>19)</sup> Untersuchungen und diejenigen *Kurus*<sup>19)</sup> an kleinzelligen Rundzellensarkomen verzeichnen ein gleiches Verhalten.

In einem wahrscheinlich aus einem Rundzellensarkom hervorgegangenen polymorphzelligen war von einer Netzbildung der Gitterfasern nichts zu sehen. Hier und da zogen zwischen den Gewächszellen kurze, schwarze Fasern, die einmal mit Kollagengitterfaserzügen in Verbindung standen, das andere Mal völlig für sich lagen. Im Gegensatz hierzu fand *Kuru*<sup>19)</sup> in einem polymorphzelligen Sarkom ein außergewöhnlich dichtes Netz schwarzer Fasern, so daß fast jede einzelne Zelle in einer Masche lag [s. a. *Konjetzny*<sup>2</sup>].

Das Gitter ließ nicht regelmäßig eine fein fibrilläre Struktur erkennen. Stellenweise waren die Fasern dicker, stellenweise lagen sie zu zweien und mehr, also bündelförmig, zusammen. Und das am häufigsten da, wo reichlich Kollagen lag, da, wo Gefäße zu erkennen waren.

Die Blutgefäße waren sehr häufig, wenn auch nicht immer, von einem dichten schwarzen Fasermantel [*Adventitia capillaris* nach *Maresch*<sup>22)</sup>, *Ranke*<sup>29)</sup>, *Senessarew*<sup>41)</sup>, *v. Kupffer*, *Herxheimer*<sup>10)</sup>, *Kon*<sup>18)</sup>, *Schmidt*<sup>35)</sup>, *Kaufmann*<sup>15)</sup>] umgeben, der baumartig nach allen Seiten seine Fortsätze aussandte, die flicßende Übergänge zu den Gitterfasern der Umgebung zeigten, ein Verhalten, das auch andere Autoren [*Oppel*<sup>27)</sup>, *Maresch*<sup>22)</sup>, *Matsu*<sup>24)</sup>, *Kuru*<sup>19)</sup>, *Krauspe*<sup>16)</sup>] beobachteten.

Andere Blutgefäße ließen keinen ringförmigen, zirkulären Gitterfaserwall, wohl aber einen durch eine einzelne Gitterfaser gebildeten Ring erkennen. Besonders auffallend war dies auch an einem einfachen *Haemangioma capillare* (Journ.-Nr. 859, 1924/25) zu beobachten. Die auf die Gefäße hinziehenden schwarzen Fasern teilten sich auf, umkreisten, ohne an Zahl oder Volumen zuzunehmen, in größerer oder kleinerer Entfernung das Rohr und verloren sich, nachdem sie sich wieder vereinigt hatten, allenthalben im umgebenden Gewebe. Solches berichtete auch *Hulisch*<sup>13)</sup> bei einem *Spindelzellsarkom*; die Gefäßendothelien zeigten

gar keine Beziehungen zu den Fibrillen, „die, ihnen ausweichend, ihren Weg ungestört weiter verfolgen“. An frei in einem Gitterfaserring liegenden Gefäßen konnte ich bisweilen in den verschiedensten Geschwülsten noch einen anderen Befund erheben, wie ihn *Fujiki*<sup>9)</sup> von den Gefäßen eines myxomatösen Riesenzellen sarkoms beschrieb. Er fand die schwarz mitgefärbten Endothelzellen so dicht aneinander liegend, daß der Eindruck einer ringförmigen schwarzen Faser entstand.

Wie in Rundzellensarkomen verhielten sich im allgemeinen die Gitterfasern auch in *Lymphosarkomen*. Hier wie dort fanden sich Gitterfasern nicht zwischen den einzelnen Zellen. Höchstens sah man etwas gleichmäßiger als im Rundzellensarkom ein feines Gerüstwerk

schwarzer Fasern, doch ohne regelmäßige Anordnung gegenüber den Geschwulstzellen. Ebenso äußern sich über diesen Punkt *Hulisch*<sup>13)</sup>, *Matsui*<sup>24)</sup>, *Konjetzny*<sup>2)</sup> (Abb. 1).

Ein anderes Bild boten die *Spindelzellensarkome*. In den Spindelzellenzügen war ein mehr oder weniger reichliches Flechtwerk schwarzer Fibrillen zu sehen. Sie verliefen der Längsrichtung der spindeligen Elemente entsprechend untereinander parallel. Es fanden sich auch Querverbindungen von Faser zu Faser. Ein Ergebnis, welches die Ausführungen *Hulischs*<sup>13)</sup> bestätigte.

Doch sagt *Hulisch* weiter, „jede Faser lag nur so weit von der anderen entfernt, als es dem Dicke durchmesser der Spindelzellen entsprach“. So war es aber nicht immer. Nicht jede einzelne Spindelzelle lag in einer Lücke des Flechtwerks, sondern oft lagen zwei und drei Zellen nebeneinander. In von *Fujiki*<sup>9)</sup> untersuchten Spindelzellsarkomen waren die Gitterfasern sogar einmal kaum zu erkennen, ein anderes Mal waren sie spärlich. Ganz vereinzelt lagen im Gewächs verstreut einzelne isolierte, kurze Fäserchen [*Konjetzny*<sup>2)</sup>].

Die Dichte des Gitterfasergeschlechtes in den Bündeln war vom Zell- bzw. Kollagenreichtum nicht abhängig. Ein zellreiches Gewebe hatte einmal mehr, einmal weniger schwarze Fasern aufzuweisen, ebenso wechselte der Gitterfasergehalt im kollagenen Gewebe. Das deckt sich mit den Angaben *Fujikis*<sup>9)</sup>. Nach *Kuru*<sup>19)</sup> dagegen war das Geschwulstgewebe um so faserärmer, je zellreicher es war. Wo die bündlige Anordnung sich verlor, zeigte das Gitterwerk eine mehr netzförmige Struktur [*Fujiki*<sup>9)</sup>], großmaschig, kleinmaschig, entsprechend mit mehreren oder einzelnen Tumorzellen ausgefüllt.

Ein vielknotiges Sarkom des Peritoneums (Sekt.-Nr. 183, 1924/25) von spindelzelligem bis polymorphzelligem Aufbau zeigte ein feinstes, schwammähnliches

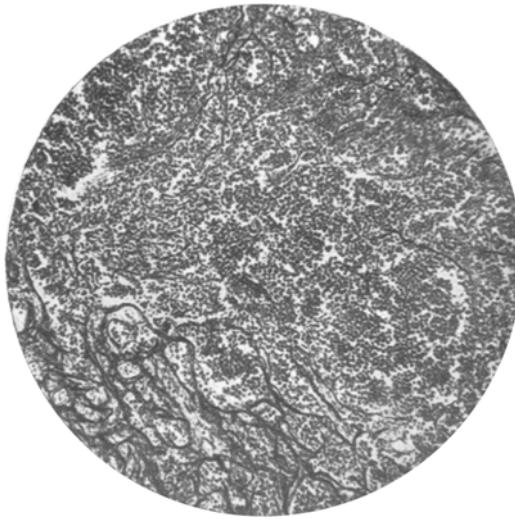


Abb. 1.

Gitterfaser system, dessen Poren häufig mit je einer, aber evtl. auch mit zwei Sarkomzellen oder wenigen mehr ausgefüllt waren; andere sarkomatöse Abschnitte dagegen wiesen in großen Bezirken nur ganz vereinzelte schwarze Fasern auf. Die in der Leber vorhandenen metastatischen Geschwulstknoten bildeten dichte spindel- und polymorphzellig zusammengesetzte Komplexe, die fast carcinom-zapfenähnlich aussahen. Diese Komplexe zeigten um sich herum einen Mantel teils feiner, teils dickerer Gitterfasern. Wo diese Gitterfasermantel zusammenstießen, bildeten die Ausläufer derselben, kreuz und quer durcheinanderlaufend, ein größeres oder feineres Gespinst, das mit den Fasern der Umgebung in Verbindung stand. Innerhalb der Geschwulstzellkomplexe fanden sich meist keine Gitterfasern; nur selten zogen außerhalb der Komplexe zwischen den Zellen, oft

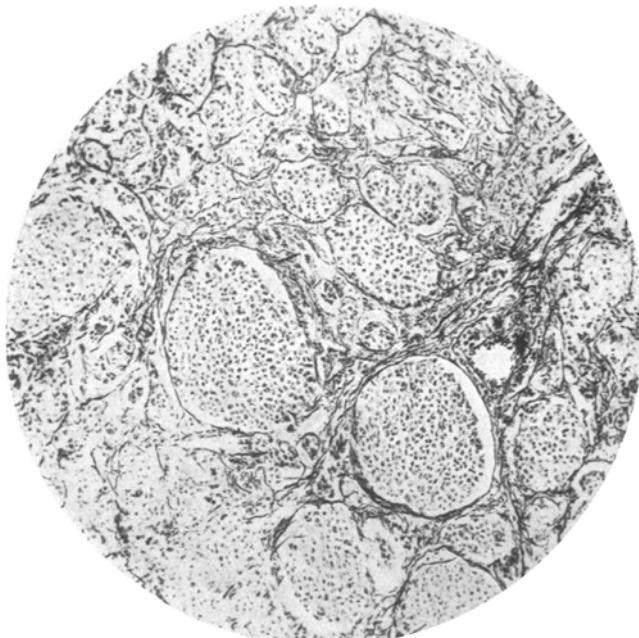


Abb. 2.

einzelne einscheidend, feinste, mit der Umgebung anastomosierende schwarze Fäserchen, das Bild eines gleichmäßigen kleimmaschigen Netzes bietend, wie es auch Krauspe<sup>16)</sup> beschrieb (s. Abb. 2, 3, 4).

Von den Gefäßen galt hier wie bei allen Sarkomen das, was schon bei den Rundzellensarkomen gesagt wurde.

Ein *Riesenzellensarkom* (J.-Nr. 967, 24/25) auf dem Boden eines Spindelzellensarkoms bot genau dasselbe Bild, wie wir es bei letzterem schon kennen gelernt haben. In den Maschen lagen außer einzelnen oder mehreren Spindelzellen hier und da zugleich Riesenzellen, oder letztere lagen auch einmal allein in einer Masche. In gleicher Weise spricht sich auch *Fujiki*<sup>19)</sup> aus.

In einem der untersuchten *Fibrosarkome* (J.-Nr. 1057, 24/25) war die geflechtartige (s. Spindelzellensarkome) Anordnung der Gitterfasern sehr ausgeprägt, während in einem anderen Falle die reichlich vorhandenen silberimprägnierten Fasern in ihrer Anordnung den Fäden eines gewalt-  
sam langgezogenen Netzes entsprachen (J.-Nr. 968, 24/25). Die Zellen lagen auch hier z. T. zu zweien und wenigen mehr, meist jedoch einzeln in den Maschen.

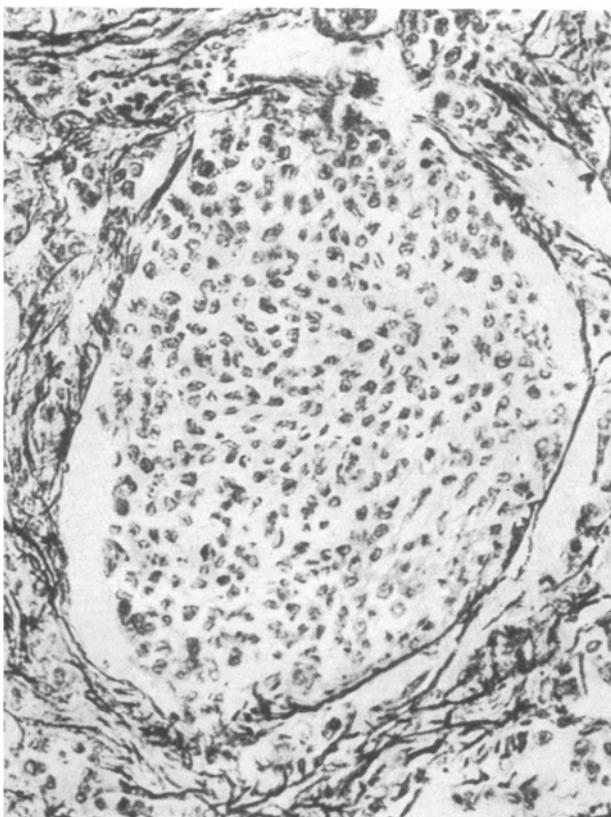


Abb. 8. Beschreibung auf S. 321.

War das Gewebe ödematos durchtränkt, so waren feinste, kurze schwarze Fasern gewellt, spiraling, gestreckt, ohne Zusammenhang untereinander, einmal spärlicher, das andere Mal reichlicher zu sehen.

Die spindelzellige Wucherung in einem *Osteoidsarkom* lag in einem feinen Netz silberimprägnierter Fasern, fast jede Zelle in einer Masche (J.-Nr. 1433, 24/25).

In einem *Melanosarkom* (Journ.-Nr. 1358, 1924/25), das stellenweise nekrotisch ist, stellen die Gitterfasern meist ein zusammenhängendes netzartiges Gerüst dar, dessen Maschen eine oder mehrere Sarkomzellen oder auch Chromatophoren enthalten. War die Ablagerung des sich nach der Bielschowsky-Färbung schwarzbraun färbenden Melanins reichlich, so waren die schwarzen Fasern schwer oder gar nicht davon zu unterscheiden, nur ab und zu war ein kurzes imprägniertes Fäserchen zu erkennen. *Fujiki*<sup>19)</sup> erobt einen ganz ähnlichen Befund. An anderen Stellen des Präparates zogen die schwarzen Fasern mit den Kollagensprossen einer entsprechenden Kapsel straßenartig, strahlig, untereinander anastomosierend, in das Sarkomgewebe hinein, schließlich nackt, d. h. ohne Kollagenbekleidung zwischen den Sarkomzellen hindurch und teilten Zellhaufen oder bandartige Zellzüge in denselben ab.

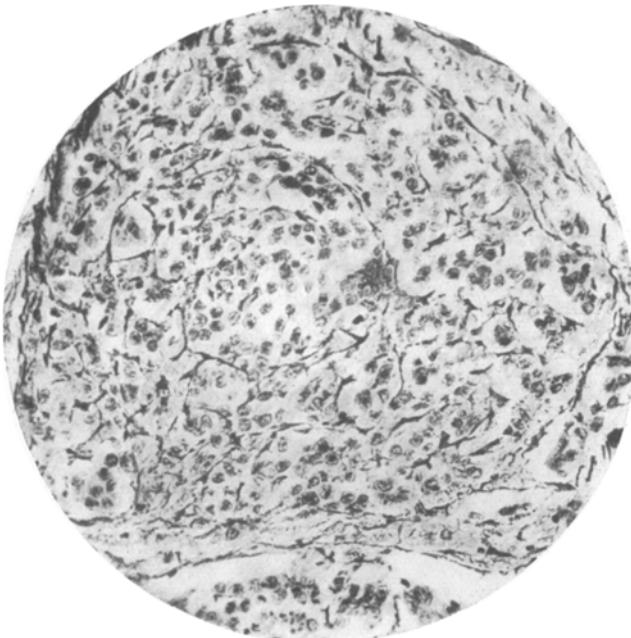


Abb. 4. Beschreibung auf S. 321.

In *nekrotischen* Partien des Melanosarkoms waren die netzähnlich geordneten Gitterfasern verhältnismäßig noch gut zu erkennen, sie waren aber nicht mehr tiefschwarz, sondern dem Kollagen ähnlich gefärbt.

In *myxomatös* entarteten Teilen von Sarkomen sind Gitterfasern verhältnismäßig selten, was aber von dem Grad der myxomatösen Umwandlung unabhängig ist. In höchstem Grad veränderte Sarkome wiesen nach Silberimprägnation noch feinste, ganz kurze, stellenweise einer Zelle unmittelbar anliegende Fasern auf, während weniger myxomatöses Gewebe gelegentlich jeglicher Gitterfaser bar war. In allen Fällen waren aus der Umgebung kommende schwarze Fasern zu sehen, die sich bald in der schleimig entarteten Partie verloren.

Das so spärliche Vorkommen der Gitterfasern in myxomatösen Geweben erwähnen auch *Kuru*<sup>19)</sup> und *Fujiki*<sup>19)</sup>.

In einem *Alveolärsarkom*, das sich mit den gewöhnlichen Färbungen als solches charakterisierte, stellten sich die Verhältnisse bei der Gitterfaserfärbung folgendermaßen dar. Wir untersuchten ein Alveolärsarkom der Parotis mit Metastasen in Lunge und Hoden.

In dem *Primärgewächs* (Br 1924/25) hielt sich das Gitterfasersystem genau an die alveoläre Struktur. Die silberimprägnierten Fasern zogen einzeln oder zu mehreren schleifen- und kurvenförmig, von Kollagen begleitet, um die Sarkomzellenester, ab und zu einen Ausläufer in einen solchen Sarkomkomplex sendend. Diese Ausläufer endeten entweder blind zwischen den Tumorzellen oder zogen hindurch und traten dann mit anderen Gitterfasern der Umgebung in Verbindung. Irgendeine netzförmige oder flechtwerkgleiche Anordnung der Gitterfasern in den Alveolen selbst war nicht zu beobachten. So stellte sich das Gitterfasersystem in einem großalveolär aufgebauten Teile der Geschwulst dar.

In den kleinalveolär aufgebauten Abschnitten dagegen, in denen zwei und wenige Zellen die Alveole füllten, waren mitunter auch die einzelnen Zellen durch die hindurchziehenden schwarzen Fasern eingeschleift. *Hulisch*<sup>13)</sup> beschreibt nur in den schmalen Umräumungen dichte Fasern, von denen aus in die Alveolen vereinzelt Fibrillen hineinzogen, während die in den Alveolen liegenden Geschwulstzellen keine Fasern zwischen sich erkennen ließen. Dagegen spricht *Kuru*<sup>19)</sup> von einem zwischen die Zellen eindringenden Stützgerüst von Gitterfasern. Am meisten nähern sich unsere Ergebnisse denjenigen *Fujikis*<sup>9)</sup>. Er sah auch in den Zellkomplexen des großalveolär aufgebauten Teils des Sarkoms nur selten ein Fäserchen, während sie in den Zellkomplexen des kleinalveolär aufgebauten Teils zur Maschenbildung zusammentraten.

In der *Lungenmetastase* war von alveolärem Baue nichts zu sehen. Große dichte Zellmassen, die von Kollagen durchzogen wurden, das auch hier und da Blutgefäße enthielt und auch vereinzelt feinste Gitterfasern zeigte, beherrschten das ganze Bild. Letztere verloren sich nach kurzem oder längerem Verlauf in den Zellen des Geschwulstparenchyms.

In der *Hodenmetastase*, da, wo alveolärer Aufbau sich zeigte, bot sich dasselbe Gitterfaserbild wie im Ursprungsgewächs. In den soliden Teilen änderten sich die Fasergerüstbilder. Hier und da verstreut lagen Gitterfasern teils einzeln und kurz, teils zu mehreren, von Kollagen begleitet, sich durch feinste Verzweigungen im Tumorgewebe verlierend.

Von den Gefäßen gilt auch hier das, was von diesen schon beim Rundzellsarkom gesagt wurde.

Reine *Basalzellencarcinome* und solche mit Übergängen in Hornkrebs boten nach der Versilberung stets das gleiche Bild.

In dem die Carcinomzapfen umgebenden Stroma zogen mehr oder weniger Gitterfasern, sich fortlaufend in Kreis- oder Kurvenform um die einzelnen größeren und kleineren Komplexe legend. In letzteren selbst fand ich gewöhnlich keine Fasern; nur selten sah ich solche, die sich entweder zwischen den Zellkomplexen verloren oder durch sie hindurchzogen und mit Gitterfasern des Stromas unmittelbar in Zusammenhang traten (Abb. 5).

Die im Stroma liegenden Blutgefäße trugen im silberimprägnierten Präparat dasselbe Gepräge wie die Gefäße in Sarkomen. Zum Teil waren die Gitterfasern reichlich, zum Teil waren sie spärlicher zu sehen. Häufig umspannen sie die Gefäße wie ein Mantel, von welchem aus einzelne oder viele Fäserchen in die Umgebung vordrangen. Hier bestand also eine enge Beziehung zwischen den Gefäßen und den umgebenden Gitterfasern, während an anderen Stellen eine solche fehlte.

Dasselbe, was für die Gitterfasern in Basalzellencarcinomen gilt, gilt auch für diese in verhornten und nicht verhornten *Plattenepithelcarcinomen*.

Die Hornperlen erschienen als graublau-schwarze Massen, deren Lamellen mit den noch schwach sichtbaren schmalen, gestreckten Kernen stellenweise eine feinste Ringfaser vortäuschten, ähnlich den Endothelien der Gefäße (s. S. 320). *Fujiki*<sup>9)</sup> will in den Hornperlen gelegentlich schwarze Fasern gesehen haben.

In den kleineren und größeren Zellnestern des Plattenepithelkrebses waren vereinzelte Fasern zu sehen, die entweder ganz isoliert darin lagen oder mit den Gitterfasern der Umgebung zusammenhingen [Carl<sup>10</sup>], oft so, daß sie dabei durch den ganzen Zapfen hindurchzogen [vgl. auch Kon<sup>11</sup>]. In den kleineren Carcinomzellenkomplexen waren Gitterfasern häufiger zu finden als in den größeren, was auch *Fujiki*<sup>9)</sup> sah. Es kommen allerdings Fälle vor, wo die Zapfen sehr klein, aus zwei und wenigen Zellen mehr zusammengesetzt sind und Gitterfasern völlig fehlen.

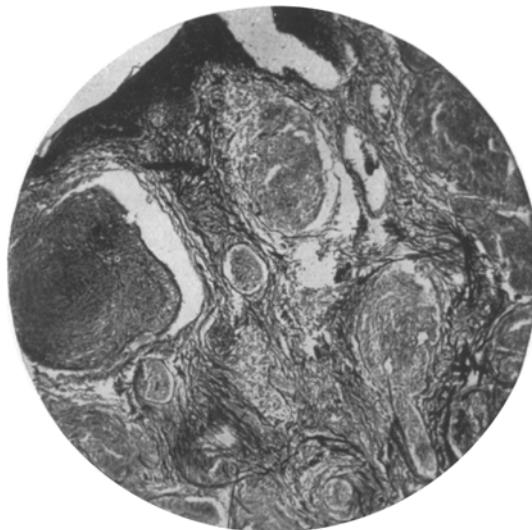


Abb. 5. (I. Nr. 840 S. 24/25).

Lösen sich die Carcinomzellzapfen da, wo der Krebs in den Randteilen vordringt, in kleine Zellverbände auf und ist das umgebende Gewebe reich an Gitterfasern, so kann man oftmals einzelne Carcinomzellen in Maschen eines silberimprägnierten Fasernetzes sehen.

In 2 Fällen von verhorndem Plattenepithelcarcinom (Journ.-Nr. 1365, 950, 1924/25), wo große und kleine Carcinomzapfen dicht beinander lagen, waren in dem bindegewebigen Stroma spärliche oder fast keine Gitterfasern zu sehen; auch in den Zapfen selbst traf man ganz selten ein schwarzes Fäserchen an.

Gitterfasern und die sich im Zwischengewebe der Sarkome und Carcinome oft reichlich ausbreitenden zelligen Infiltrate (Lymphocyten, Plasmazellen u. a.) zeigten kein charakteristisches Verhältnis zueinander. Die großen und kleinen Herde enthielten einmal Fasern, das andere Mal nicht. Eine Verschiedenheit, die sich wohl am einfachsten dadurch erklärt, daß in dem Substrat, in welchem sich die Zellenanlagen festsetzten, einmal Fasernetze vorhanden waren, das andere Mal nicht [*Russakoff*<sup>34</sup>] hält dagegen die Zellinfiltrate selbst für Faserbildner].

In *Adenocarcinomen*, wo die Drüsenähnlichkeit sehr hoch entwickelt war, bildeten die silberimprägnierten Fasern groß- und kleinmaschige Netze um diese drüsenartigen Bildungen. Adenocarcinome des Magens, der Prostata, des Ovariums, des Netzes, der Gallenblase zeigten in dieser Hinsicht die größte Übereinstimmung. Nur in einem solchen des Magens (J.-Nr. 1009, 24/25) waren Gitterfasern ganz spärlich vorhanden; hier und da ein kurzes Fäserchen zwischen den Drüsenimitationen. Auch das Grundgewebe dieser Geschwulst war arm an schwarzen Fasern.

Zwischen den Epithelien der Krebskörper sah man niemals Gitterfasern.

In den Randteilen, wo das Adenocarcinom vordrang, oder an anderen Stellen, wo der Adenocarcinomcharakter dem eines soliden Carcinoms gewichen war, änderte sich das Faserbild. Hier fanden sich in den soliden Zellhaufen feinste isolierte Fasern neben solchen, die deutlich als Ausläufer des umgebenden Stromas zu erkennen waren. Da, wo drüsenähnliche Formationen vordrangen, wurden dieselben entsprechend ihrer Bogen- und Schleifenform von gleichsinnig angeordneten Fasern umgeben. Gelegentlich sah man auch einzelne Zellen des infiltrierend vordringenden Krebses in Gitterfasern eingeschlossen; das sah auch *Fujiki*<sup>13)</sup>.

Beim *Carcinoma solidum simplex* oder *medullare* oder *scirrhosum* richtete sich der Gehalt an Gitterfasern nicht nach der vorhandenen Kollagenmenge.

Zwar konnte ein *Carcinoma solidum scirrhosum* oder *simplex* mehr silberimprägnierte Fasern aufweisen als ein *Carcinoma solidum medullare*, doch konnte auch das Umgekehrte der Fall sein. Am häufigsten lagen Krebskörper in einem Gitterfasernetz. Stellenweise sah man aber auch nur zusammenhanglose Fasermassen zwischen den Krebskörpern. Um Carcinomzapfen waren die Gitterfasern bisweilen vermehrt, bisweilen nur hypertrophisch; ein andermal wieder waren sie vermehrt und zugleich hypertrophisch.

In allen Fällen, welchen Charakter der Krebs auch trug, und wo er auch seinen Sitz hatte (Mamma, Magen, Darm, Uterus), mochte sein Stroma reich oder arm an Gitterfasern sein, immer wiederholen sich die Bilder, die wir schon an mehreren Stellen (s. oben) erwähnt haben. Man sah einmal ein isoliertes Fäserchen in einem Carcinomzapfen, das andere Mal durchquerte eine Faser einen Krebskörper, und da, wo das Carcinom vordrang, waren je nach dem Faserreichtum des örtlichen Gewebes die Krebszellen mehr oder weniger von Fasermaschen umgeben. In völlig gleichem Sinne berichtet *Hulisch*<sup>13)</sup> über ein infiltrierendes Magencarcinom.

In einem primären *Carcinoma hepatocellulare* (J.-Nr. 1432, 24/25) vom Alveolartypus boten die Gitterfasern ein stark verändertes Bild. Von einer Leberstruktur war nichts mehr zu sehen. Hier zeigte sich stellenweise eine sehr reichliche Bindegewebsvermehrung [*Kuru*<sup>19)</sup>], besonders zwischen den alveolären Zellkomplexen, weniger da, wo die Krebszellen einzeln aufgelöst in die Umgebung infiltrierend vordrangen.

In diesem Bindegewebe verliefen die Gitterfasern mit dem Kollagen konform in gestreckter oder gewellter Form. An größeren Plaques sah man die Fasern sich überkreuzen, untereinander anastomosieren und sich verspinnen [vgl. auch *Kuru*<sup>19</sup>]. So entwickelte sich ein groß- und kleinmaschiges Geflecht, in dessen Lücken die Carcinomzapfen in größeren und kleineren Komplexen und selbst einzelne Zellen eingebettet lagen. Um die Gefäße herum waren die Fasern verdichtet, verdickt; strahlig, baum- und büschelartig von hier ausgehend, anastomosierten sie mit dem übrigen Gitterfasergerüst.

Dieses reichliche, äußerst vielgestaltige Netz- und Maschenwerk beherrschte im versilberten Präparat vollkommen das Bild.

Mit meinen Befunden übereinstimmend waren die Untersuchungsergebnisse *Nitos*<sup>25</sup>). Er hob den Zusammenhang der Gitterfasern mit den Gefäßen, der in dem von ihm untersuchten primären Lebercarcinom noch auffallender als in unserem gewesen sein muß, besonders hervor; sie machten als *Adventitia capillaris* das Stützgewebe des Carcinoms aus.

Einen vielleicht ebenso innigen Zusammenhang des Gitterfaser-systems mit den Gefäßen, wie ihn *Nito* bei einem primären Lebercarcinom beobachtete, konnte ich auch bei einem metastatischen Lebercarcinom (J.-Nr. 1325, 24/25) feststellen.

Die silberimprägnierten Fasern waren hier zwar viel spärlicher als im erwähnten primären Krebs, aber die meist von Bindegewebe umhüllten Gefäße waren fast alle von einem Gitterfasermantel umsponten [siehe auch *Schmidt*<sup>35</sup>]. Meistens zogen von dem Gitterfasermantel aus dickere und dünne Fasern, zunächst von Kollagen begleitet, dicht an den Carcinomzellhaufen entlang oder um diese herum, sich hier und da mit anderen entgegenkommenden Fasern vereinigend oder auch blind endend. Eine netzförmige Anordnung der imprägnierten Fasern war nirgends zu erkennen. Große Geschwulstbezirke waren jeder Faser bar. Ein Eindringen von Gitterfasern in die Krebskörper war in Übereinstimmung mit *Kuru*<sup>19</sup>) nicht wahrzunehmen.

In den als *großzellige epitheliale Hodengewächse* bezeichneten Carcinomen waren die mehr oder weniger reichlich verteilten Gitterfasern recht verschieden angeordnet. Zwischen den Carcinomzellen (J.-Nr. 1253, 24/25), oft eine, zwei und wenige mehr einhüllend, zogen feine, schwarze Fasern, die untereinander anastomosierten. Meist waren sie von Kollagen, das schon im Hämatoxylin-Eosin, van Gieson- und Mallory-Präparat reichlich als Stroma imponierte, begleitet. Nekrotische Teile ließen ebenfalls noch deutlich ein gleiches Netzgitter erkennen.

Eine ganz andere Anordnung zeigte das Gitterfaser-system in zwei anderen großzelligen epithelialen Hodentumoren (J.-Nr. 1403, 1518, 24/25). Kollagen war weit spärlicher, begleitete aber auch hier manchmal die imprägnierten Fasern. Um ein Gefäß herum lagen verdichtet,

wenig verdickt, ringförmig schwarze Fasern, von denen aus aderförmig sich nach allen Richtungen Ausläufer in mäßiger Zahl zwischen den epithelialen Zellen verloren. Dünne, keine Seitenäste abgebende, meist einzelne oder mehrere Fäserchen zogen geradlinig zwischen den Tumorzellen hindurch. Seltener bildeten sich durch Anastomosen Netze, deren weite Mäschchen mit Epithelzellen angefüllt waren.

*Fassen wir zusammen*, so ersieht man, daß die Gitterfasern von den die Gewebe zusammensetzenen Zellen, ob epithelialer oder mesenchymaler Natur, in ihrem Auftreten völlig unabhängig sind.

Mag es sich bei den Sarkomen um Rund-, Riesen- oder Spindelzellensarkome oder auch um Alveolärsarkome handeln, die Silberimprägnation weist einmal mehr, das andere Mal weniger Fasern nach, die einmal einzeln oder gebündelt einen Tumorzellkomplex umfassen, das andere Mal diffus über das ganze Gewebe verstreut zwischen den einzelnen Zellen oder zwischen kleinen Zellkomplexen hindurchziehen.

Die epithelialen Geschwülste lassen in ihrem Parenchym wohl manchmal einige Fasern erkennen, doch im ganzen betrachtet, die erwähnten Einschränkungen (fein infiltrierendes Wachstum) ausgenommen, sind sie frei von Gitterfasern.

Nach *Kuru*<sup>19)</sup> wären in Sarkomen immer Fasern zu finden, doch wären sie nicht immer in gleicher Weise verteilt; vielmehr wären in der Regel zellreiche Sarkome faserärmer als zellarne. In Carcinomen dagegen, ausgenommen die Partien mit stark infiltrierendem Wachstum, wären niemals feine Fasern zwischen den einzelnen Zellen nachzuweisen. Dem können wir in dieser scharfen Fassung nicht beistimmen. Nach unseren Untersuchungen erscheint es nicht immer möglich, die Gitterfaserfärbung differentialdiagnostisch sicher zu verwerten, doch kann sie gegebenenfalls von entschiedenem Wert sein. Sie machte es beispielsweise *Kuru*<sup>19)</sup> in einem Carcino-Chondrosarkom möglich, die Sachverhältnisse zu klären. *Ranke*<sup>29)</sup>, *Borsig*<sup>5)</sup>, *Krauspe*<sup>16)</sup>, *Hulisch*<sup>13)</sup> und *Carl*<sup>6)</sup> gelangten zum Teil zu gleichen günstige Ergebnissen. *Carl* berichtet über eine beträchtliche Anzahl typischer Carcinome und Sarkome, und er faßt seine Meinung dahin zusammen, daß Carcinomzellnester niemals ein retikuläres Stützgewebe aufweisen, während in Sarkomen regelmäßig ein feinstes Maschenwerk nachzuweisen sei. Nur eine Beschränkung zeigt sich in der Beurteilung von Grenzgebieten der beiden Geschwulstarten in Sarkocarcinomen. *Borsig*<sup>5)</sup> macht gleichfalls unter Erwähnung der Ausführungen *Kurus*<sup>19)</sup> darauf aufmerksam, daß es indifferente, diffus infiltrierende, einem Sarkom recht ähnlich sehende Carcinome gibt, wo die Gitterfaserfärbung zur Unterscheidung nicht beiträgt.

Auch *Hulisch*<sup>13)</sup> hält die Unterscheidung carcinomatöser und sarkomatöser Wucherungen im Faserpräparat unter Umständen für schwierig. *Martelli*<sup>23)</sup> und *Fujiki*<sup>9)</sup> dagegen lehnen die Brauchbarkeit

der Silberimprägnation zu differentialdiagnostischen Zwecken überhaupt ab. *Fujiki* weist besonders auf die Unmöglichkeit, durch die Gitterfaserfärbung die Diagnose zu stellen, bei infiltrierendem Wachstum des Carcinoms hin. Er sagt aber außerdem, daß in Carcinomzapfen Fäserchen hinein-, durch sie hindurchziehen können, daß es aber anderseits auch Sarkome gibt, bei denen keine Gitterfasern zwischen den Zellen vorkommen.

Über das Verhalten der Gitterfasern in Carcinomen sind die Ansichten im allgemeinen im wesentlichen übereinstimmend.

Das Gitterfaserbild ist, wie uns unsere eigenen Untersuchungen lehrten, in Sarkomen dagegen außerordentlich wechselnd; und das geht ja auch aus den Beschreibungen der meisten anderen Untersucher hervor. Da es einerseits Sarkome gibt, in denen die Gitterfasern ganz zurücktreten, so kann in diesem Falle die Gitterfaserfärbung zur Unterscheidung vom Carcinom nicht beitragen. Anderseits beweist aber das Auftreten von Gitterfasern an infiltrierenden Carcinomabschnitten nichts gegen die Carcinomnatur; in solchem Falle ist ja das ältere Gros des Krebskörpers entscheidend, und hier werden wir engere Beziehungen zu den Gitterfasern überhaupt stets vermissen.

Finden sich aber in einem Sarkom Gitterfasern, und liegen nun gar die Zellen einzeln in Gitterfasermaschen, dann ist die Diagnose Sarkom unbedingt sicher. Einem entsprechenden Verhalten, wie dem geschilderten, würde man in einem Carcinom aber nie begegnen, und insofern wird die Diagnose Sarkom erhärtet durch die Gitterfaserfärbung.

Daraus ergibt sich unsere Stellungnahme zu den Auffassungen von *Kuru* und *Fujiki*. *Kuru*, dessen Ausführungen im wesentlichen zu Recht bestehen, hätte seine Einschränkungen noch deutlicher hervorheben müssen. *Fujiki* ist aber, indem er die Brauchbarkeit der Versilberung ablehnt, den von ihm selbst erhobenen Befunden nicht gerecht geworden.

#### Literaturverzeichnis.

- 1) *Achúcarro*, Darstellung von neugebildeten Fasern des Gefäßbindegewebes in der Hirnrinde eines Falles von progressiver Paralyse durch eine neue Tannin-Silbermethode. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie* 7. 1911. — 2) *Anschütz* und *Konjetzny*, Geschwülste des Magens. *Dtsch. Zeitschr. f. Chir.* 46, 318—327. — 3) *Bechthold*, Kolloide in Biologie und Medizin. 2. Aufl. 1919. — 4) *Biel-schowsky*, Die Silberimprägnation der Neurofibrillen. *Neurol. Zentralbl.* 1903, Nr. 21, S. 997. — 5) *Borst*, Lehrbuch der pathologischen Anatomie von L. Aschoff. — 6) *Carl*, Zur Frage des Sarkocarcinoms. *Arch. f. mikroskop. Anat.* 78, 368. 1911. — 7) *Dantona*, Sul comportamento delle „gitterfasern“ dell'intima ortica incondizioni normali e pathologiche. *pathologica* 1912, Nr. 91. Ref. im *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 24, 783. 1913. — 8) *Ernst*, Bildung und Ernährung der Zwischensubstanz und ihr Verhältnis zu den Zellen. *Krehl-Marchand: Handbuch der allgemeinen Pathologie*. — 9) *Fujiki*, Über das Gitterfasergerüst der Geschwülste, insbesondere der Carcinome und Sarkome. *Aus d. Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Kyuschu-Univ., Fukuoka, Japan* 6, H. 2. 1922. — 10) *Herzheimer*, Zur Pathologie der Gitterfasern der Leber. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* 43, 284. 1908. — 11) *Hoermann*, Über das Bindegewebe der weiblichen Geschlechts-

- organe. Arch. f. Gynaekol. **86**, 404. 1908. — <sup>12)</sup> *Hueck*, Über das Mesenchym. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **66**, 310. 1920. — <sup>13)</sup> *Hulisch*, Über die Darstellung des Stützgerüstes der Sarkome. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **60**, 245. — <sup>14)</sup> *Huzella*, Verhandl. d. pathol. Ges. 1921, S. 250. — <sup>15)</sup> *Kaufmann, E.*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. I. Bd. S. 695. 1922. — <sup>16)</sup> *Krauspe*, Beiträge zur Kenntnis der Gitterfasern mit besonderer Berücksichtigung der Niere. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **237**, 475. — <sup>17)</sup> *Krehl-Marchand*, Handbuch der allgemeinen Pathologie **3**, 1. — <sup>18)</sup> *Kon*, Das Gitterfasergerüst der Leber unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **25**, 492. 1908. — <sup>19)</sup> *Kuru*, Differentialdiagnostische Untersuchungen zwischen Sarkom und Carcinom mit Hilfe der Gitterfaserfärbung. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., 13. Tagung, S. 386. 1909. — <sup>20)</sup> *Liesegang, Raphael Ed.*, Die Vorgänge bei der Bindegewebsversilberung nach Bielschowsky. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **42**, H. 4/6. 1924. — <sup>21)</sup> *Löwenstedt*, Untersuchungen über die Vorgänge bei der Bindegewebsversilberung nach Bielschowsky-Maresch und über die Konstitution der „Gitterfasern“. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **39**. 1924. — <sup>22)</sup> *Maresch*, Über Gitterfasern der Leber und die Verwendbarkeit der Methode Bielschowskys zur Darstellung feinster Bindegewebsfibrillen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **16**, 641. 1905. — <sup>23)</sup> *Martelli*, Studie über die Gitterfasern. Rif. med. 1912, Nr. 1. — <sup>24)</sup> *Matsui*, Über die Gitterfasern der Milz unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **60**, 271. 1915. — <sup>25)</sup> *Nito*, Über die Gitterfasern im primären Lebercarcinom. Mitt. d. med. Ges. zu Tokio **24**, 947. 1910. — <sup>26)</sup> *Neuber*, Die Gitterfasern des Herzens. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **54**, 350. 1912. — <sup>27)</sup> *Oppel*, Über Gitterfasern der menschlichen Leber und Milz. Anat. Anz. **6**, 165. 1891. — <sup>28)</sup> *Ostwald*, Die Welt der vernachlässigten Dimensionen. 3. Aufl. 1919. — <sup>29)</sup> *Ranke*, Neue Kenntnisse und Anschauungen von dem mesenchymalen Syncytium und seinen Differenzierungsprodukten unter normalen und pathologischen Bedingungen gewonnen mittels der Tannin-Silbermethode von Achúcarro. Sitzungsber. d. Heidelb. Akad. d. Wiss., Mathem.-naturw.-Kl. Bbt. B. 1913. 3. Abhandlung. — <sup>30)</sup> *Rössle*, Über die Leber bei Diabetes. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., 9. Tagung, 1907, S. 334. — <sup>31)</sup> *Rössle*, Über Metaplasie von Gitterfasern bei wahrer Hypertrophie der Leber. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., 12. Tagung, 1908, S. 249. — <sup>32)</sup> *Rössle und Joschida*, Das Gitterfasergerüst der Lymphdrüsen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **45**, 110. 1909. — <sup>33)</sup> *Rühle*, Über die Membrana propria der Harnkanälchen und ihre Beziehung zu dem interstitiellen Gewebe der Niere. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1897. — <sup>34)</sup> *Russakoff*, Über die Gitterfasern der Lunge unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **45**, 476. 1909. — <sup>35)</sup> *Schmidt*, Über die Stützsubstanz der Leber im normalen und pathologischen Zustande. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **42**, 606. 1907. — <sup>36)</sup> *Schumkow-Trubin*, Zur Morphologie der Gitterfasern der Leber. Anat. Anz. **35**, 287. 1910. — <sup>37)</sup> *Schlemmer, s. Schnorl*, Untersuchungsmethoden. 1922. S. 165. — <sup>38)</sup> *Schnorl*, Untersuchungsmethoden. 1922. S. 164. — <sup>39)</sup> *Siegfried*, Über die chemischen Eigenschaften des retikulierten Gewebes. Habilitat-Schrift, Leipzig 1892. — <sup>40)</sup> *Studnicka*, Über die Anwendung der Methode von Bielschowsky zur Imprägnation von Bindegewebsfibrillen, besonders im Knochen, Dentin und Hyalinknorpel. Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie **23**. 1906. — <sup>41)</sup> *Senessarew*, Über die Modifizierung der Bielschowskyschen Silbermethode zwecks Darstellung von Bindegewebsfibrillennetzen. Anat. Anz. **36**, 401. 1910. — <sup>42)</sup> *Strassburg*, Die Gitterfasern der Leber bei kongenitaler Syphilis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**, 615. 1914. — <sup>43)</sup> *Zurhelle*, Vorkommen und Bedeutung der Gitterfasern bei syphilitischen und anderen Hautkrankheiten. Dtsch. med. Wochenschr. 1922.