

(Aus der II. Universitäts-Frauenklinik in Wien. — Prof. *Kermauner*.)

Untersuchungen zur Entstehung der Geschwülste.

I. Teil: Collumcarcinom des Uterus.

Von

Dr. **Walter Schiller.**

Mit 56 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Mai 1926.)

Die Erforschung der formalen Entstehung des Krebses hat durch die technisch leichte und einfache Art, mit der wir heute imstande sind, bei der Maus durch Pinselung mit Teer in verhältnismäßig kurzer Zeit willkürlich an einer beliebigen Stelle der Haut einen Krebs zu erzeugen, ein wertvolles Hilfsmittel gewonnen. Eingehende histologische Untersuchungen, wie sie von *Lipschütz*, *Deelmann*, *Dreifuss* und *Bloch*, *Bierich*, *Möller* u. a. angestellt worden sind, haben uns genaue Vorstellung davon gegeben, wie sich im Deckepithel der Mäusehaut aus einem wohl abgrenzbaren präcarcinomatösen Stadium, oft plurizentrisch, die bösartige, krebsige Entartung entwickelt. So genau wir durch künstliche Reizung und willkürliche Unterbrechung die einzelnen Bilder dieser Entwicklung hervorrufen und ihre Abfolge beobachten können, so wertvoll diese Befunde für die allgemeinen Grundlagen der Entstehung bösartiger Geschwülste sind, so ist doch in einzelnen wichtigen Punkten die Ähnlichkeit der Bedingungen, die uns gestatten würde, die an der Mäusehaut erhobenen Befunde unmittelbar auf die menschliche Pathologie zu übertragen, nicht vollkommen. Der wichtigste Unterschied zwischen dem Mäuse- und dem Menschenkrebs scheint schon in der morphologischen Verschiedenheit der Mäuse- und der Menschenhaut bedingt zu sein. Beim Menschen geht das Carcinom der Haut so wie das Plattenepithelcarcinom der Schleimhaut, wenn wir, da es sich um den Vergleich mit Plattenepithelcarcinomen handelt, das Carcinom der Portio und der Scheide mit in den Kreis der Betrachtungen ziehen, entweder von der Basalzellschicht aus, wie es *Krompecher* geschildert hat, oder es nimmt seinen Ursprung, und das scheint die Regel zu sein, wenn es sich um Carcinome von höherer Gewebsreife handelt, von der Stachelzellenschicht. Nun fehlt diese Schicht bei der Haut der Maus, da bei ihr die Basalzellschicht, unmittelbar und ohne Übergang durch eine Stachel-

zellenschicht, in ein schmales Lager flacher verhornender Lamellen übergeht. Wie *Deelmann* und andere Beobachter gezeigt haben, gehört das Teercarcinom der Maus in die Gruppe der Stachelzellenkrebse, nur ausnahmsweise trägt es den Charakter eines Basalioms (*Möller*); allerdings entwickelt es sich aus einer, den Stachelzellen entsprechenden Mittelschicht, die aber, sonst fehlend, erst auf den Reiz des Teers gebildet wird. Es geht also bei der Maus eindeutig und bezeichnenderweise der Entstehung des Carcinoms eine Periode der Vorbereitung voraus, die vorerst zur *Neubildung* einer Stachelzellenschicht, dann zu einer *Wucherung* dieser von gutartigem Charakter führt, zuerst eine absolute, dann eine relative Akanthosis; erst aus dieser bis dahin gutartigen Wucherung (Pachydermie) entsteht durch fleckweise Entartung der Krebs. Es findet sich also bei der Maus, in deren Haut ein Teerkrebs entsteht, zuerst unter allen Umständen eine örtliche gutartige Wucherung, die erst nachher in eine bösartige übergeht, d. h. erst auf dem Boden der gutartigen Wucherung entsteht, sprunghaft und fleckweise, die bösartige. Nun kennen wir wohl ähnliche Vorgänge beim menschlichen Krebs. Wir wissen, daß auf dem Grund einer gutartigen Epithelwucherung, sei es nun eines Polypen oder einer Leukoplakie ein Carcinom entstehen kann, aber in der Mehrzahl der Fälle sehen wir klinisch das Carcinom unmittelbar aus einem unveränderten oder evtl. entzündeten Boden hervorgehen, ohne daß wir mit Sicherheit ein Stadium gutartiger Wucherung als Vorbereitung nachweisen können; an der Portio uteri ist diese Entstehung die Regel. Gerade die Untersuchung jener heute nicht mehr so seltenen Fälle, in denen uns ein glücklicher Zufall ermöglicht, das Frühstadium eines Carcinoms der histologischen Untersuchung zu unterziehen, gerade diese Fälle lassen, soweit sie in der Literatur beschrieben sind, namentlich beim Carcinom der Portio nur selten den Übergang von gutartiger zu bösartiger Wucherung nachweisen. Wohl finden wir in der Umgebung solcher Frühstadien Vorgänge, die sich als Entartungserscheinungen erklären lassen, aber diesen Entartungserscheinungen gegenüber treten etwaige Wucherungsvorgänge vollkommen zurück. Wir finden hier, zumeist auf entzündlichem Boden, sofort Entartung, die erst späterhin mit Wucherung verbunden ist, während wir bei der Maus zuerst gutartige Wucherung finden, auf die sich die bösartige aufpropft. Wir können daher, was wir am Mäusekrebs gelernt haben, nicht unmittelbar auf die formale Genese der menschlichen Krebse übertragen.

Wenn wir nun das Epithel in der Nachbarschaft eines vorgeschrittenen Carcinoms untersuchen und in ihm bestimmte, vielleicht sogar charakteristische Veränderungen finden, so dürfen wir diese Veränderungen nicht ohne weiteres als präcarcinomatös bezeichnen; sie können ebenso Folgeerscheinungen, Ausstrahlungen und Auswirkungen des sich

ausbreitenden Krebses auf seine Umgebung sein. Die Frage, was zuerst war, die Veränderungen im umgebenden Epithel oder das Carcinom, ist oft schwer, oft gar nicht zu beantworten. Doch gibt die Entwicklungsstufe des Carcinoms wertvolle Fingerzeige: wenn etwa ein ausgedehntes, kraterförmiges Carcinom das Gerüst weithin durchsetzt und untergräbt, können Veränderungen im Epithel wohl eine Folge des expansiven Geschwulstwachstums sein, sei es durch mechanische Einflüsse, wie Druck, Stauung, Ödem, sei es durch Überschwemmung mit toxischen Gewächs- oder Gewächsabbauprodukten. Anders liegen die Verhältnisse bei Frühstadien. Sehen wir ein Carcinom in den ersten Anfängen der Entwicklung, z. B. wenige und noch oberflächlich gelegene Zapfen, oder selbst nur krebsige Umwandlung des Deckepithels noch ohne Tiefenwachstum, dann können wir mit einer gewissen Berechtigung Veränderungen, die wir im benachbarten Epithel finden, als Vorbereitung oder Begleiterscheinung des Krebses, nicht als seine Folgen auffassen. Auch dort wo ein vorgeschrittener Krebs in einen der von *Schottländer* und *Kermauner* genau beschriebenen Beläge ansläuft, dürfen wir in der Umgebung eher auf vorbereitende Erscheinungen als auf Folgen des Krebses rechnen. Noch ein zweites Zeichen spricht manchmal zugunsten der Auffassung als eines vorbereitenden Vorganges; der unmittelbare Zusammenhang zwischen Krebs und normalem Epithel. Zwar hat *Ribbert* schon vor Jahren davor gewarnt, solche Zusammenhänge immer als einen Übergang von gesundem zum Carcinomepithel aufzufassen; es könne sich ebensogut um ein bloß zufälliges Zusammentreffen und Aneinanderstoßen der beiden Epithelarten handeln. Doch gilt diese Warnung nur dann, wenn auch das histologische Bild für einen bloß zufälligen Zusammenhang der beiden Epithelien spricht. Wenn aber die Grenzlinie zwischen den beiden Epithelien einer-, dem Stroma andererseits ungebrochen verläuft und nur oberhalb dieser Grenze, ohne daß sie auch nur eine Knickung erfährt, das normale Epithel vom carcinomatösen abgelöst wird, dann darf der Zusammenhang wohl als ursprünglich, als Übergang vom normalen zum carcinomatösen Epithel angeführt werden.

Solche Fälle dürfen wir mit einiger Berechtigung heranziehen, wenn es sich darum handelt, Vorstufen oder Begleiterscheinungen der beginnenden Krebse festzustellen. Den ersten genauen histologischen Untersuchungen über die Histogenese des Carcinoms, wie sie vor 30 Jahren von *Thiersch*, *Ribbert*, *Hansemann* u. a. durchgeführt wurden, liegt als Material hauptsächlich der beginnende Hautkrebs, zum geringen Teil auch der beginnende Krebs der Speiseröhre, des Magens oder des Darmes zugrunde. Der Krebs des Gebärmutterhalses, der nach der Statistik bei uns weit häufiger auftritt als die vorgenannten, ist für diese Untersuchungen fast gar nicht herangezogen worden und auch das Schrift-

tum der Folgezeit enthält nur wenig über die Histogenese des beginnenden Carcinoms der Portio. So genau die Morphologie des Uteruscarcinoms und die Art seiner Ausbreitung, in erster Linie durch *Schottländer* und *Kermanner* durchforscht ist, so wenig zahlreich sind die Angaben, die sich über das Frühstadium des Portiocarcinoms und die Veränderungen in seiner Umgebung finden. Trotzdem erscheint das Carcinom der Portio als ein für diese Art der Untersuchung besonders geeignetes Material. Die äußere Haut und die Darmschleimhaut stellen zusammengesetzte Gebilde dar, bei denen sich der Krebs nicht nur aus dem Deckepithel, sondern auch aus den Haarbälgen, den Talg- oder Schweißdrüsen, bzw. den Schleimdrüsen entwickeln kann; und tatsächlich hat *Deelmann* für das Mäusecarcinom Fälle von Entstehung aus einem Haarbalg beschrieben und auch *Nissen*, in einer jüngst erschienenen Arbeit über ein junges Hautcarcinom des Menschen, weist auf die Beteiligung der Haarbälge an der Entstehung des Carcinoms hin; dagegen kommt beim Epithel der Portio nur die Basalzellschicht für Basaliome und die Stachelzellschicht für die übrigen soliden Plattenepithelcarcinome in Betracht, wodurch die Fragestellung eingeschränkt und vereinfacht wird. *Krompecher* hat diese Unterscheidung aufgestellt und sich strenge auf den Standpunkt gestellt, daß die Basaliome von der Basalzellschicht, die übrigen Carcinome von durchschnittlich höherer Gewebsreife von der Stachelzellschicht ihren Ausgang nehmen, — eine Auffassung, der — dies sei vorweg genommen — die Ergebnisse unseres Materiales in ihrer zweiten Hälfte nicht durchaus entsprechen.

Um die Frage der Frühstadien der Krebse näher zu untersuchen, habe ich aus dem reichen Krebsmaterial unserer Klinik die Fälle der letzten 4 Jahre gesondert; da jährlich 80—100 Kollumcarcinome zur Operation gelangen, handelt es sich um eine Reihe von rund 350 Fällen. Aus diesen wurden jene ausgesondert, bei denen es sich um Operationen in einem absolut frühen Stadium handelt; früh nicht im Sinne der klinischen Beobachtung, die ja beim Krebs der Gebärmutter fast immer versagt, was die Anfangsbilder betrifft; sondern früh vom Standpunkt des histologischen Befundes; d. h. es wurden Fälle ausgewählt, bei denen der Krebs möglichst klein und noch möglichst oberflächlich entwickelt war. Sicherlich ist der Schluß nicht zwingend, daß das kleinere Carcinom auch das jüngere sein muß, da es zweifellos große Unterschiede in der Wachstumsgeschwindigkeit gibt; das steht für die spätere Entwicklung der Carcinome zweifellos fest. Ob es auch für die Jugend- und Anfangsstadien gilt, ist unbewiesen, aber zumindest wahrscheinlich. Trotzdem mag es erlaubt sein, Krebse, deren Ausdehnung sich auf wenige Millimeter, vielleicht nur auf Bruchteile eines Millimeters beschränkt, ohne Tiefenwachstum oder mit eben beginnendem

Tiefenwachstum, als verhältnismäßig junge Fälle jenen Fällen gegenüber zusammenfassen, bei denen die endophytisch vordringenden Epithelzapfen bereits große Teile der Unterlage durchsetzt haben.

Von solchen Frühfällen haben sich in unserem Material 10 gefunden, die im Nachstehenden vorerst näher beschrieben sein sollen:

Nr. 15 165. Ernestine P., 44 Jahre. Erste Menstruation mit 14 Jahren, 3wöchentlich, 8 Tage dauernd, ohne Beschwerden, 2 Geburten, 1 Abortus; letzte regelmäßige Menstruation Ende März 1923; Aprilmenstruation ausgeblieben, Mitte Mai schwache Blutungen bis Ende Juli; 2 Röntgenbestrahlungen: 26. VII. und 30. XI. 1923. Seit der Bestrahlung unregelmäßige Blutungen, manchmal bis zu 8 Tage dauernd.

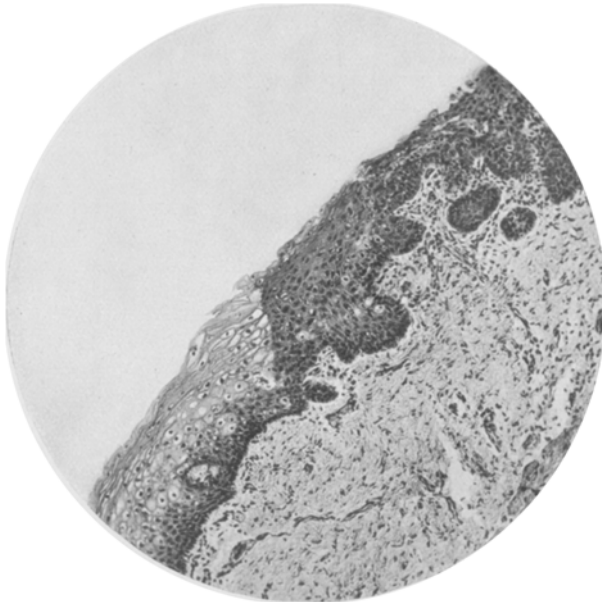


Abb. 1. 60fache Vergr. Übergang vom normalen zum krebsigen Epithel mit scharfer Abgrenzung; das Carcinom bildet unmittelbar nach der Grenzlinie plumpe Zapfen, die aber nicht oder nur wenig tiefer dringen, als es der Dicke des normalen Epithels entspricht.

Gynäkologischer Befund: Portio steht sehr tief, Uterus umgewandelt in einen mehrhöckerigen, ziemlich derben Tumor, der bis 2 Finger unter den Nabel reicht.

Diagnose: Uterus myomatosus.

Operation: Exstirpation des Uterus per vaginam durch Morcellament.

Operationspräparat: Zahlreiche subseröse und intramurale, derbe, massive Myome.

Histologische Untersuchung: Schnitt durch die Portio; das Epithel von normaler Dicke; nahe dem äußeren Muttermund fehlen die Papillen vollkommen, gegen den Fornix zu werden sie etwas höher. Die Basalis ist schmal, spindelförmig, stellenweise gegen die Stachelzellenschicht scharf abgegrenzt. Nahezu $\frac{3}{4}$ der Breite nehmen die oberen, retikulären Schichten ein. Zahlreiche Zellen der Stachelzellenschicht zeigen intra- oder paranucleäre Vakuolen, doch erreichen diese Vakuolen höchstens halbe Kerngröße, so daß sie nur bei starker Vergrößerung

auffallen. Der Inhalt der Vakuolen ist zum Teil vollkommen durchsichtig, zum Teil blaßrosa, und nur in ganz vereinzelt Fällen etwas kräftiger rot gefärbt.

3 mm vom äußeren Muttermund entfernt ändert das Epithel sein Aussehen (Abb. 1). Die Basalzellschicht verliert den palisadenartigen Charakter und zeigt kubische und selbst flache, polymorphe, unregelmäßig angeordnete Formen. Der retikuläre Charakter der oberen Schichten ist vollkommen verloren, die Zellen sind wesentlich kleiner, dabei aber unregelmäßig gelagert, ungleich an Größe und Gestalt und ungleich an Form und Färbbarkeit der Kerne. Auffallend ist der Unterschied zwischen dem kräftig violett gefärbten, schmalen Protoplasma dieser Zellen und den großen, leeren Zellkammern des anstoßenden Epithels. Zahlreiche Kerne in dem so veränderten Epithel sind durch große Vakuolen in dünnwandige Ringe umgewandelt. Während die Grenze zwischen Epithel und Stroma bis zu dieser Umwandlung parallel gradlinig und ohne Papillen verläuft, bilden sich auf der bis zum äußeren Muttermund ungefähr 2 mm langen Strecke des so veränderten Epithels unregelmäßige, spitze und plumpe Papillen, ohne daß die Dicke des Epithels dadurch zunehmen würde (Abb. 1). Im Gewebe dieser Papillen finden sich in mäßiger Anzahl polymorphe Leukocyten. Die Abgrenzung zwischen dem veränderten und normalen Epithel vollzieht sich in einer auf die Oberfläche senkrechten, geraden Linie ohne jeden Übergang. Die dieser Grenze zunächst gelegene Partie des gesunden Epithels zeigt in der der Basalis nächst gelegenen Zellschicht zahlreiche kleine, blaßrote, paranucleär gelegene Körnchen.

Nr. 15 525. Katharina B., 44 Jahre, Landarbeiterin, verheiratet. 5 normale Geburten, 1 Abortus vor 4 Jahren, spontan nach 3 Wochen, nachher Auskratzung. 1913 Appendektomie, 1922 Magengeschwür.

Letzte regelmäßige Periode anfangs Juni. Seit 12. VII. blutet Patientin ununterbrochen, mit einer 2 maligen Unterbrechung von 2—3 Tagen, seit 7 Tagen ist die Blutung stärker, es gehen größere Blutklumpen und weißliche runde Stückchen ab. Seit 1 Jahr Schmerzen im Unterbauch und Kreuz.

Gynäkologischer Befund: Uterus beträchtlich vergrößert, antevvertiert und flektiert, beweglich, weicher als normal, Parametrien und Adnexe frei.

Diagnose: Metrorrhagie.

6. IX. Ausschabung.

Histologischer Befund: Kleine Stückchen ruhender Corpußschleimhaut mit spärlichen, engen Drüsen, 3 größere Stücke von Plattenepithel von hoher Schichtung mit stark verbreiteter Stachelzellschicht bei mäßiger Polymorphie. Beginnendes Plattenepithelcarcinom.

11. IX. Vaginale Exstirpation der Gebärmutter.

Makroskopischer Befund: Kräftige, birnförmige Gebärmutter ohne Adnexe, an der Portio konzentrisch um den äußeren Muttermund die Oberfläche rauh, blaßrot, ziemlich scharf gegen den anderen, glatten Teil abgegrenzt, aber ohne Niveaudifferenz. Nach dem Aufschneiden zeigt sich, daß sich diese veränderte, rauhe, blaßrote Decke in den Halskanal hinein erstreckt, wo sie das untere Drittel auskleidet. Zwischen diesem veränderten Epithel und der Cervixschleimhaut findet sich, namentlich rechts, noch ein schmaler Streifen normaler, weißer, derber Oberfläche von unregelmäßiger Breite und Begrenzung, der an der breitesten Stelle 2½ mm mißt. Das Cavum uteri zeigt an Stelle der Schleimhaut eine rauhe, blutende Wundfläche.

Übergang (Abb. 2, 3, 4): Das Carcinom besteht aus einem ausgedehnten Belag, der den größten Teil des Portioepithels ersetzt, in der Art, daß das carcinomatöse Epithel an Dicke, Abgrenzung, Papillen vollkommen das normale Epithel ersetzt und nachahmt. Nirgends findet sich eine Verdickung oder eine Wucherung des Epithels, sei es in exophytischer oder endophytischer Art; nur wo das carcinomatöse

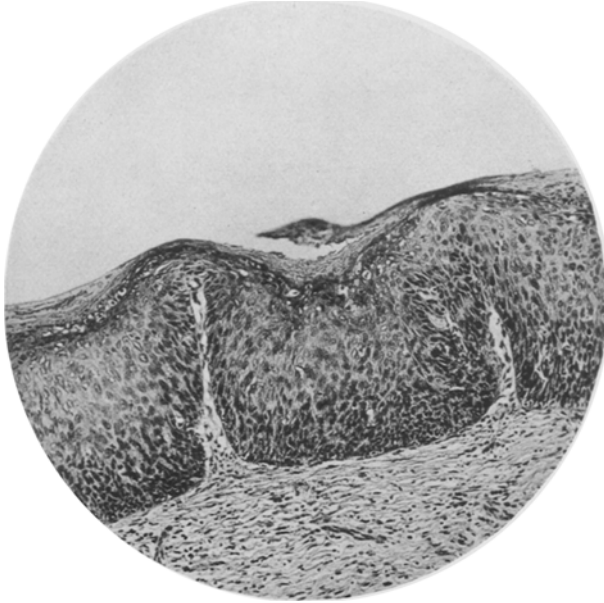


Abb. 2. 60fache Vergr. *e* = oberflächlicher Krebs in Form eines carcinomatösen Belages (die Atypie namentlich in den rechten Zapfen gut erkennbar); das Bild entspricht der *Bowenschen* Krankheit.

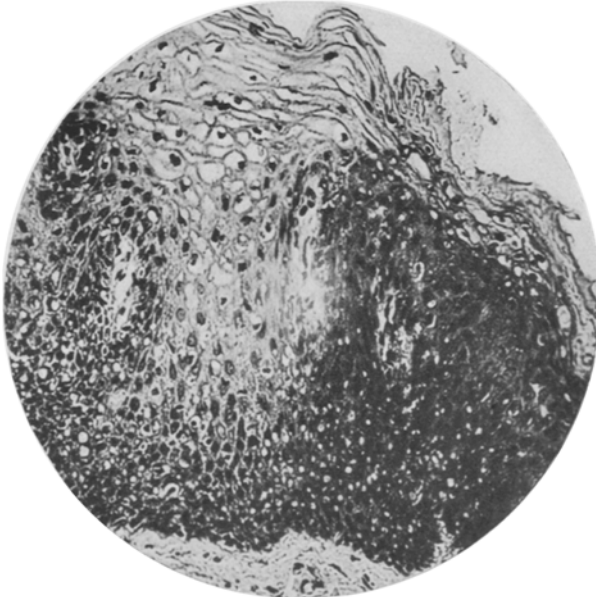


Abb. 3. 200fache Vergr. *b* = Übergang von gesundem Epithel zu Krebsigem; die tieferen Schichten des normalen Epithels sind von Vakuolen durchsetzt, die Vakuolisierung setzt sich in das Carcinom fort.

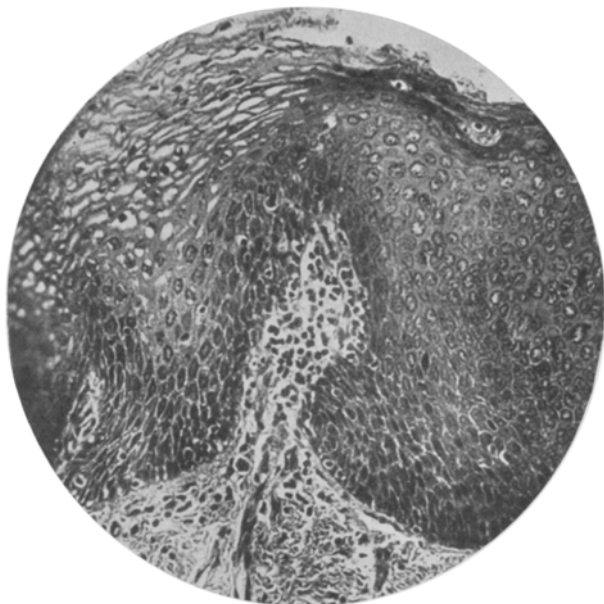


Abb. 4. 200fache Vergr. *a* — scharfer Übergang vom gesunden Epithel links mit oberflächlicher retikulärer Schicht, zum massiven dunkel gefärbten oberflächlichen Krebs rechts. Der Übergang vollzieht sich auf der Höhe einer entzündlich infiltrierten Papille.

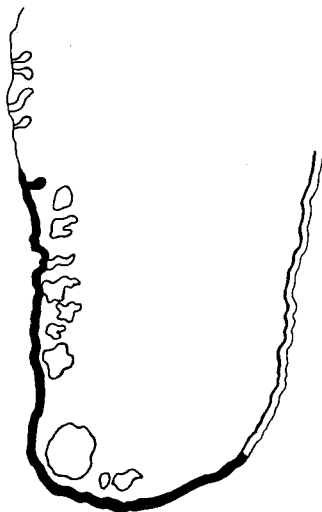


Abb. 4a.

Epithel über Drüsen hinüberzieht, senkt es sich vielfach, den Hals der Drüsen vollkommen ausfüllend, in die Tiefe, ein Vorgang, der vollkommen dem 3. Heilungsstadium der Erosion entspricht, nur daß das sich einsenkende Epithel nicht normales, sondern carcinomatöses Epithel ist. Das carcinomatöse Epithel zeigt eine gutausgebildete Basalis, die sich in Form größerer, spindelig, blasser gefärbter und breiterer Zellen an einzelnen Stellen bis in die Mitte des Epithels fortsetzt; allerdings zeigen diese Zellen, die die Stelle der Stachelzellenschichte einnehmen, mehr oder weniger weitgehende Polymorphie, vor allem der Kerne, sowohl der Größe als auch der Tiefe der Färbung nach. An einzelnen Stellen ist der spindelige Charakter bis beinahe unter die lamellären Deckschichten gewahrt, an anderen bilden die Zellen unter Zunahme der Polymorphie vieleckige Gebilde, zwischen denen Stacheln und Riffeln gut erkennbar sind. Vielfach finden sich, namentlich in der Umgebung

hoch in das Epithel hineinreichender Papillen vakuolierte Zellen mit randständigem, halbmondförmigem Kern. An einzelnen dieser Stellen tragen die Hohlräume rotgefärbte Einschlüsse, in Form runder oder ovaler Körnchen

oder Tropfen von wechselnder Größe. Außer diesen intracellulären Einschlüssen finden wir größere runde und ovale gleichfalls rotgefärbte Körperchen im Epithel, die in Höhlungen liegen, die vielfach zwischenzellig gelagert sind. Einzelne dieser roten Körperchen tragen in ihrem Innern unregelmäßig geformte tiefschwarz gefärbte, gleichsam geschrumpfte Massen (hyalin degeneriertes Protoplasma mit eingeschlossenem Kernrest). Das normale Epithel ist, wo es an den Krebs grenzt, durch Parakeratose mäßig verdickt, während das krebsige Epithel bei gleicher Dicke eine schmale Schichte verhornter Lamellen trägt. Wo das Carcinom an das normale Epithel stößt, zeigt es folgendes Bild: zu unterst liegt eine 6—7zellige Schichte aus spindeligen Zellen von mäßiger Polymorphie, aber durchaus ungleichmäßiger Färbung der Zellen, so daß das Epithel wie gescheckt aussieht. Diese Schichte geht in ein dickes Lager heller gefärbter Zellen über, deren Protoplasma-grenzen nur an einzelnen Stellen durch zarte Riffelung erkennbar sind; im übrigen bieten sie den Eindruck einer homogenen, blaßgefärbten Protoplasma-masse, in der zahlreiche, verschieden große Kerne in Form heller Bläschen mit zahlreichen schwarzen Chromatinkörnchen verstreut sind. Auf dieser Schichte lagert nach einem kurzen Übergang parakeratotischer Lamellen mit länglichen dunklen Kernen eine schmale Hornschicht. Dieser carcinomatöse Teil grenzt sich auf der Höhe einer entzündlich veränderten Papille scharf vom gesunden Epithel ab. Im normalen Epithel ein Maschenwerk spindeliger Hohlräume, im krebsigen Teil eine syncytiumähnliche Masse; im normalen Teil kleinere, teils an beiden Polen, teils vollkommen geschrumpfte Kerne von dunkelgrau-violetter, gleichmäßiger Färbung, in den größeren, tiefer gelegenen 1—2 Kernkörperchen erkennbar, auf der carcinomatösen Seite unregelmäßig gedrängte, helle bläschenförmige Kerne, mit zahlreichen unregelmäßig verteilten Chromatinkörnern. Die Grenze ist scharf und eindeutig, so daß sich genau bestimmen läßt, wo die letzte Masche des Netzwerkes aufhört und unmittelbar nach ihr das pathologische „Syncytium“ beginnt, wo sich an den letzten, bläschenförmigen Carcinomkern der erste dunkelgefärbte, beinahe anlagert. Während im carcinomatösen Teil das Stroma, namentlich um die Papillen, stellenweise entzündlich infiltriert ist, ist es unter dem normalen Epithel vollkommen unverändert.

Nr. 15 659 und Nr. 15 829¹⁾. B. R., 44 Jahre. 3 Geburten; Menstruations-anamnese ohne Besonderheiten; seit 3 Wochen blutiger Ausfluß.

Gynäkologischer Befund: An der linken Portiollippe ein kleiner, flacher, rauher, bei Berührung blutender Epitheldefekt, Erosion; Probeexcision.

Histologischer Befund (Abb. 5): Gewebsstücke aus der Portio, Bindegewebe mit vereinzelt, spärlichen Muskelfasern, zahlreiche, etwas erweiterte Blut- und Lymphcapillaren; in den tieferen Schichten mehrere kleine, dickwandige Arterien; an der Oberfläche fehlt das Epithel vollkommen, bei Ödem und geringer, entzündlicher Infiltration des Stromas; neben mehreren verzweigten typischen Cervixdrüsen und einem vermutlich bei der Excision entstandenen Riß ohne vitale Reaktion, zeigt sich ein etwa 1 mm langer, senkrecht auf die Oberfläche in die Tiefe wachsender Epithelzapfen. Die Zellen dieses Zapfens sind spindelzellig an der Basis und setzen sich auch so, mehr oder weniger die Spindelform bewahrend, gegen die Mitte des Zapfens fort, doch finden sich auch ovale und selbst runde Formen, so zwar, daß zwischen ausgesprochen lang- und spindelzelligen Säulen, die sich von der Basis bis in die Mitte des Zapfens erstrecken, Gruppen mehr oder weniger ovaler Zellen eingeschaltet sind. Polygone oder flache Formen, Riffel- und Stachelzellen fehlen. Die Kerne sind auffallend dunkel, die Chromatin-

¹⁾ Ich verdanke diesen Fall Herrn Dr. Stiglbauer in Wiener Neustadt, der mir in freundlicher Weise Excisions- und Operationspräparat zur Verwertung überlassen hat.

zeichnung nur undeutlich erkennbar. Dabei zeigt sich eine weitgehende Polymorphie sowohl der Zellen als auch der Kerne, so daß sich neben großen kleine, neben plumpen schlanke, neben dunklen helle Gebilde in regellosem Durcheinander finden. Namentlich gegen die Spitze des Zapfens zu werden die Zellen kleiner, vorwiegend rund oder oval; unter den Kernen überwiegen trotz einigen auffallend großen, ovalen, blassen, die kleinen, rundlichen, sich dunkel färbenden Formen. Nahe der Spitze finden sich auch in den mittleren Schichten zwei irreguläre Mitosen. Um den Zapfen herum ist das Bindegewebe fleckweise, aber höchst spärlich, von vereinzelten Leukocyten und Plasmazellen durchsetzt (Abb. 5).

Diagnose: Beginnendes, solides Carcinom der Portio.

Operation: Vaginale Exstirpation des Uterus bei Belassung der Adnexe.

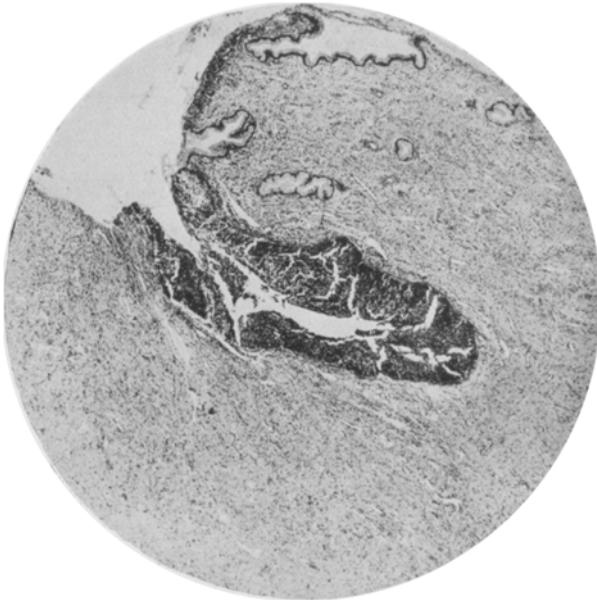


Abb. 5. 30fache Vergr. a = Zapfen von krebzigem Plattenepithel neben normalen Cervixdrüsen. Das oberflächliche Epithel abgefallen.

Operationspräparat: Mittelgroßer, birnförmiger Uterus, ohne Adnexe; die Portio zeigt eine querverlaufende Einkerbung (nach Excision).

Das Myometrium mit deutlicher Teilung in eine äußere, schmale, gefäßarme und eine innere breite gefäßreiche Schichte. Die Schleimhaut etwa 1 mm dick, blaß, glatt. Die Portio zeigt, neben dem normalen porzellan-glänzenden Epithel, in der Tiefe der Einkerbung und auf ihrer linken Seite auch oberflächliche, ausgedehnte, matte, etwas dunklere, leicht aufgerauhte Stellen.

Aus der Portio werden von verschiedenen Stellen kleinere Stücke zur histologischen Untersuchung herausgeschnitten.

Der histologische Befund ergibt 3 Typen der Oberfläche: Stellen ohne Epithel, Stellen mit normalem Epithel, Stellen mit carcinomatösem Epithel.

Ausgedehnte Strecken der Oberfläche sind ohne jeden epithelialen Belag. Das Stroma ist an solchen Stellen locker, ödematös, von zahlreichen radiär verlaufenden Capillaren dicht durchzogen und von zahlreichen Leukocyten und

Plasmazellen durchsetzt. Diese eitrige Durchsetzung führt an den Stellen ihrer höchsten Dichte zu eitrigen Capillarthromben. An anderen Stellen ist das Epithel erhalten, vielfach in normaler Dicke mit regulärer Gliederung in Basalzellen, Stachelzellen und oberflächliche, flache Lamellen. An solchen Stellen ist das Gewebe unter dem Epithel wohl stark ödematös, aber die entzündliche Infiltration nur gering. Häufiger jedoch ist das Epithel stark verdünnt, die Basalzellschicht wohl erhalten, aber die einzelnen Zellen vielfach durch zwischenzelliges Ödem voneinander abgetrennt. Die Spindelzellschicht hingegen zeigt schwere Veränderungen, die von den Kernen ihren Ausgang nehmen. Einzelne Kerne zeigen kleine, durchsichtige, kreisrunde Vakuolen, meist nur eine, vereinzelt auch zwei, die entweder vollkommen durchsichtig, wie leer erscheinen oder von einem feinfädigen, blaßrot gefärbten Gerinnsel ausgefüllt sind. Diese Höhlungen werden an vorgeschrittenen Stellen größer, treten aus dem Kern heraus ins Protoplasma, nehmen schließlich fast die ganze, nunmehr blasig erscheinende Zelle ein, wobei die Umsäumung zum größten Teil von dem fadenförmig ausgedehnten Protoplasma, zum kleineren von dem abgeflachten Kern gebildet wird, so daß sich siegelringförmige Bilder ergeben. Übergänge zwischen der ersten beginnenden Kernvakuole bis zu dem bläschenförmigen Endzustand finden sich in großer Zahl, aber in unregelmäßiger Anordnung, so daß nebeneinanderliegende Zellen Bilder aus verschiedenen Punkten der Reihe zeigen.

Unter derartig umgewandeltem Epithel zeigt auch das Stroma weitgehendes, selbst blasiges Ödem, dichte entzündliche Infiltration und Hyperämie der Capillaren. An anderen Stellen wiederum zeigt das Epithel vollkommen verändertes Aussehen. Es ist etwas schmaler, von zahlreichen, unregelmäßig angeordneten und ungleich tiefen, konischen, zylindrischen, selbst verzweigten Papillen zerteilt. Die Dreiteilung der Zellschichten fehlt vollkommen. Selbst die Basalis hebt sich nicht von den übrigen Schichten ab. Die einzelnen Zellen sind rundlich oder oval; spindelige oder flache Gebilde fehlen. Auch die Kerne, die dicht gedrängt stehen, sind rund oder oval, auffallend dunkel gefärbt, ohne deutliche Chromatinzeichnung, unregelmäßig angeordnet und weitgehend polymorph. Auch hier liegen, wie im Zapfen der Excision, dunkle und helle, große und kleine, eiförmige neben runden Kernen regellos durcheinander. Unter plötzlicher Verdünnung und Zuspitzung gehen solche Stellen derart veränderten Epithels in epithellose Partien über. Strecken solchen krebsigen Epithels finden sich auch nahe dem äußeren Muttermund, wo sich das Epithel ein kurzes Stück in den Hals einzelner Cervicaldrüsen einsenkt, wie es *Robert Mayer* und *Frankl* für das 3. Stadium der Erosionsheilung vom normalen Epithel beschrieben haben. Wirkliches Tiefenwachstum im Sinne eines Eindringens in das Stroma auf neugebildeten Bahnen oder auf dem Lymphweg ist in keinem Schnitt festzustellen. Der durch die Excision entfernte Zapfen war offenbar die zufällig getroffene Stelle des tiefsten Eindringens des Krebses. An allen anderen Stellen erscheint das Carcinom als ein bloß oberflächlich sich ausbreitender Belag, der sich vom normalen Epithel nur durch das Aussehen der einzelnen Zellen, nicht aber durch ihre Lokalisation im Vergleich zum Stroma unterscheidet. Die Berechtigung einen solchen oberflächlichen Belag im Gegensatz zu der von *Ribbert* vertretenen Auffassung als Krebs zu bezeichnen, soll für diesen, wie für andere ähnliche Fälle später untersucht und besprochen werden (Abb. 6).

Aus dem klinischen Verlauf sei hervorgehoben, daß die Patientin bis heute, d. h. 20 Monate nach der Operation beschwerdefrei geblieben ist.

Nr. 15 899. Anna Z., 54 Jahre. Erste Menses mit 13 Jahren, regelmäßig, 3 Tage, alle 4 Wochen, mittelstark, ohne Beschwerden; letzte Menstruation 1913, d. h. vor 11 Jahren. Keine Geburt, keine Fehlgeburt. 1914 an einem leichten

Vorfall, 1918 an einem Leistenbruch operiert. Beschwerdefrei bis 1923, dann nach einem Rezidiv des Prolapses im März 1923 erneut operiert. Nach $\frac{1}{2}$ Jahr stärkeres Rezidiv, diesmal mit häufigem Harndrang (kein Eingriff an der Portio selbst, keine Sterilitätsbehandlung).

Gynäkologischer Befund: Vor der Vulva liegt ein großer Sack, welcher fast die ganze Scheide und die ganze Gebärmutter enthält die in ihrer vorderen Hälfte unregelmäßig geformt ist. Portio stark erodiert, stellenweise mißfarbig belegt. Der Prolaps läßt sich nur mit Mühe reponieren, wobei Patientin Schmerzen hat. Im Becken keine Resistenz. Beckenboden mäßig kräftig.

Diagnose: Prolapsus vaginae et uteri totalis.

Operation: Extirpatio uteri per vaginam.

Operationspräparat: Kleine atrophische Gebärmutter ohne Adnexe, 55 mm lang, das Corpus an seiner stärksten Stelle 15 mm tief, nicht ganz 20 mm breit,

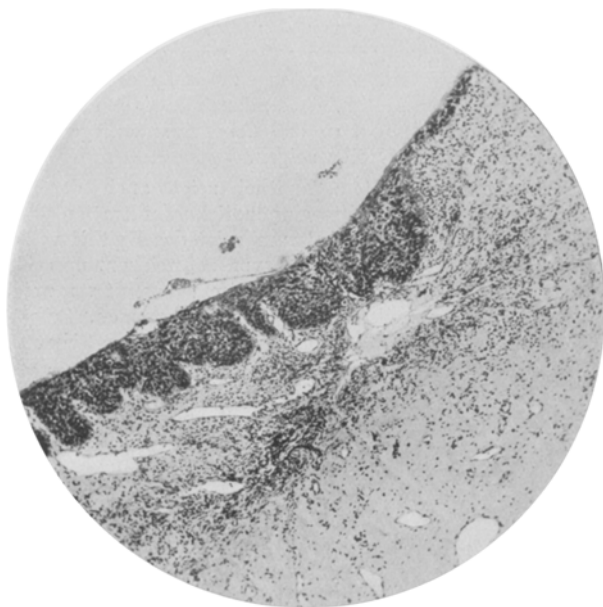


Abb. 6. 50fache Vergr. Schmäler, oberflächlicher, krebssiger Belag von der Art eines Basalioms, nach rechts zu verdünnt.

Korpusschleimhaut etwa $\frac{1}{3}$ mm dick, glatt, oberflächlich durchblutet, atrophisch. Aus der Ecke des rechten Tubenwinkels hängt ein derber, haferkorngroßer Polyp, der die Korpushöhle beinahe bis zum inneren Muttermund ausfüllt. Der Cervikalkanal etwa 15 mm lang, deutlich verlängert, die Schleimhaut glatt, atrophisch. Die Portio erscheint als schmaler, vielfach eingeschnürter, derbwarziger, fleckweise oberflächlich durchbluteter Saum.

Histologischer Befund: Schnitt durch die hintere Muttermundlippe. Das Plattenepithel zeigt ungleichmäßige Dicke und ungleichmäßige Abgrenzung gegen die Unterlage. Stellen mit gradliniger, zur Oberfläche paralleler Abgrenzung wechseln mit solchen, die gezackte Abgrenzung aufweisen. Das Stroma unter dem Epithel ist weitgehend entzündlich durchsetzt und stellenweise durchblutet, die meist spärlichen Gefäße und Capillaren gestaut. An manchen Stellen wird, unter

Bildung zahlreicher, strotzend gefüllter Capillaren, die Infiltration ganz dicht und das Epithel auf 1 oder 2 Zellagen verdünnt, so daß es den Anschein erregt, als wenn es bei nächster Gelegenheit zur vollkommenen Abstoßung des Epithels und zur oberflächlichen eitrigen Erosion kommen müßte. Das Epithel zeigt eine größtenteils schlank-spindelzellige Basalis, namentlich in den dickeren Abschnitten, die rasch in polygonale und flache Formen übergeht. In der Basalis spärlich, in den höher gelegenen Schichten in großer Anzahl, finden sich Zellen mit kleineren und größeren Kernvakuolen, so zwar, daß sowohl die Verteilung der gehöhlten Kerne als auch der Grad der Vakuolisierung keine bestimmte Regel zeigt. Das Anfangsbild ist eine kleine, helle, innerhalb des Kernes gelegene, ovale Höhlung, die dann durch Vergrößerung einen immer größeren Teil des Kernes einnimmt,



Abb. 7. 50fache Vergr. Oberflächlicher Krebs: die krebssige Umwandlung betrifft nur die tieferen Schichten, die in wenig polymorphe, teils polygonale, teils spindelige Gebilde mit großen dunklen Kernen und schmalem, tief gefärbtem Protoplasma umgewandelt sind. Die diesem basaliomartigen carcinomatösen Belag auflagernden oberflächlichen Epithelschichten sind zum Teil vakuolisiert.

die Kernmembran ausbaucht, die Kernsubstanz verdrängt, schließlich die Kernmembran zersprengt und in das Protoplasma austritt; es spielt sich dann derselbe Vorgang im Protoplasma ab. Das Endprodukt ist ein großer, heller, kreisrunder Tropfen, der von dem bogenförmig ausgedehnten Protoplasma und dem abgeflachten Kernrest siegelringförmig umfaßt wird.

Neben diesen Stellen finden sich andere von etwas geringerer Ausdehnung, in denen die Basalis unregelmäßig geformt, bei scharfer Abgrenzung vom Stroma, kleinere, polygonale Formen zeigt, die sich in einer dicken Lage und ohne Veränderung des Zellecharakters an Stelle der Stachelzellenschicht nach oben fortsetzen. Diese, nach Form und Färbbarkeit weitgehend vielgestaltigen Zellen lassen unter starker Vergrößerung zarte Stacheln zwischeneinander erkennen. Auffallend ist die verhältnismäßige Größe der Kerne, die fast die ganze Zelle ausfüllen und nur einen schmalen Protoplasmasaum übrig lassen. Der Übergang zwischen diesen

atypischen und den zwar vakuolär degenerierten, aber sonst ganz normalen Epithelien vollzieht sich ohne Zwischenformen, d. h. bei geradlinig verlaufender Abgrenzung des Epithels vom Stroma stoßen unvermittelt an die regelmäßigen palisadenförmigen die polygonalen, atypischen Formen; hingegen setzt sich die obere, flachzellige, vielfach vakuolär degenerierte Schicht noch über die atypische Basalschicht fort, so daß sich wohl senkrecht auf die Oberfläche in den tiefen Schichten typische von atypischen Zellen scharf abgrenzen lassen, während sich parallel zur Oberfläche eine solche Abgrenzung nicht finden läßt, da die normalen wie die atypischen basalen Epithelien von denselben flachen, teilweise vakuolisierten Formen überlagert werden (Abb. 7).

Nr. 16653/69. Sophie St., 32 Jahre. Erste Periode mit 15 Jahren; Periode regelmäßig, 2 Tage, alle 3 Wochen, letzte regelmäßige Periode 10. VII. 1925. 2 normale Geburten, 1913, 1916, 2 Fehlgeburten im Jahre 1920, beide nach 3 Monaten, mit nachträglicher Ausschabung, ohne Fieber.

Seit 5 Jahren verheiratet. Seit 2 Monaten bemerkt die Pat. einen zeitweiligen weißen Ausfluß; sie gibt an, daß sie in den letzten 2 Monaten ziemlich stark an Gewicht abgenommen habe.

Gynäkologischer Befund: Retrovertierter Uterus, der sich leicht aufrichten läßt, Laceration am äußeren Muttermund, bohnen großer Polyp. Anhänge und Beckenbindegewebe frei.

Am 27. VII. Entfernung des Polypen.

Operationsbefund: Der aus dem Muttermund ragende Polyp sitzt der Wand des Cervixkanals breitbasig auf; es läßt sich durch Abdrehen mit der Kornzange nur ein Teil des Polypen entfernen. Es wird daher die Stelle des Stieles keilförmig herausgeschnitten und die Wunde mit 2 Nähten versorgt. — Sondenlänge 7 cm. Ausschabung.

Histologischer Befund: Derber, bindegewebiger und muskulärer Polyp mit zahlreichen größeren, dickwandigen Gefäßen. An der Oberfläche mehrere kurze Cervixdrüsen. Neben diesen Drüsen finden sich zahlreiche, teils oberflächliche, teils büschelförmig in die Tiefe dringende Epithelzapfen. Ein Teil dieser Zapfen liegt unmittelbar im Stroma, andere stoßen mit ihrem Ende an Drüsen, die sie einwölben; doch macht es nirgends den Eindruck, als würden die Zapfen in den Drüsen, d. h. innerhalb der Lichtung der Drüsen wachsen; vielmehr dringen die Zapfen bei ihrem Vorwachsen von außen gegen die Drüsenschläuche vor. Die Oberfläche ist, bis auf eine kleine Stelle, die einen Belag von der Art der Zapfen trägt, von Epithel frei. Das Stroma erscheint an der Oberfläche dicht entzündlich infiltriert. Das Epithel der Zapfen ist spindelig, ohne abgrenzbare Basalschicht, und wird gegen die Mitte der Zapfen zu polygonal, wobei das in den Randteilen dunkel gefärbte Protoplasma gegen die Mitte zu blasser und schließlich ganz durchsichtig wird, so daß die Zellen dort zu bläschenförmigen Gebilden werden. Die Kerne zeigen weitgehende Polymorphie sowohl an Form als an Größe und Färbung. In dem am weitesten vorgedrungenen Zapfen finden sich zahlreiche Mitosen, in den oberflächlich gelegenen sind sie spärlich oder fehlen vollkommen. Der am tiefsten vorgedrungene Zapfen erstreckt sich $1\frac{1}{2}$ mm tief in das Stroma (Abb. 8).

Diagnose: Beginnendes oberflächliches Plattenepithelcarcinom, in einem, an seiner Spitze von Plattenepithel überzogenen, den äußeren Muttermund überragenden Cervixpolypen.

Am 1. VIII. Bauchschnitt: Zarte peritonitische Auflagerungen auf Gebärmutter und Sigmoid. Parametrium, Drüsen frei; Verwachsungen im Douglas. Exstirpation nach Wertheim.

Operationspräparat: Mittelgroßer Uterus, mit dicker etwas gefalteter Schleimhaut und 2 cm langer Vaginalmanschette. Auf den linken Anhängen ebenso wie

auf der Serosa des Uterus zahlreiche zarte Auflagerungen und strangförmige Verwachsungen. Die Eileiter kurz, schlank, gestreckt. Im linken Eierstock drei erbsengroße glattwandige Cysten mit durchsichtigem, wasserklarem Inhalt, sowie drei hanfkorngroße zentral durchblutete, alte, geschrumpfte Corpora lutea, ein größeres Corpus candicans. Im linken Eierstock ein bohnen großes, zentral durchblutetes Corpus luteum sowie eine erbsengroße glattwandige Cyste. Durch Catgutnähte geschlossener operativer Defekt an der linken Portioliippe. Der übrige Umfang der Portio weiß, glatt, glänzend, anscheinend gesund.

Schnitt durch die Portio: Sowohl das Plattenepithel außerhalb des äußeren Muttermundes sowie das Zylinderepithel im Cervicalkanale sind auf Strecken abgehoben und aus dem Zusammenhang mit dem Stroma gebracht, streckenweise fehlen sie vollkommen (infolge der Excision). Wo das Plattenepithel erhalten ist,

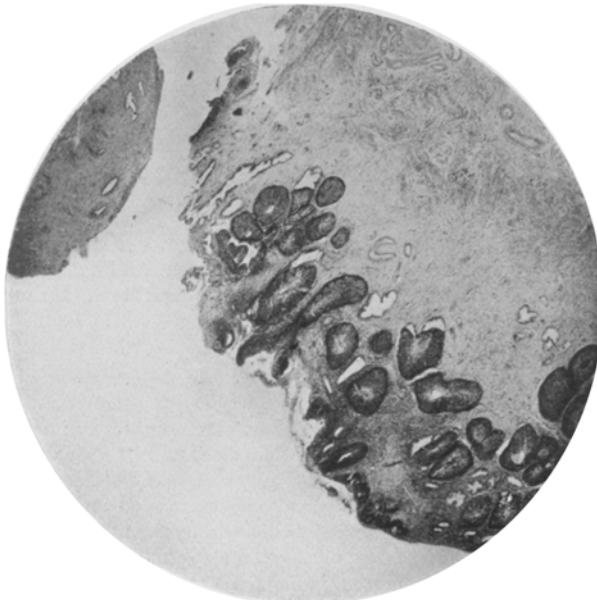


Abb. 8. 10fache Vergr. Oberflächliche Krebszapfen, in und neben Drüsen von cervicalem Aussehen einwachsend.

zeigt es etwas übernormale Dicke, durch Akanthose verbunden mit retikulärer Degeneration. Auffallend ist die starke papilläre Verzahnung, wie sie sonst am Portioepithel nicht anzutreffen ist. Das Stroma unter dem Epithel, namentlich der Papillen, ist stark ödematös und dicht entzündlich durchsetzt. Von den Papillen aus dringen vielfach Leukocyten in das Epithel. Auch die tieferen Schichten des Epithels zeigen fleckweise Ödem, teils diffus, teils in Form auffallend heller, bläschenförmiger Kerngruppen in der Basalis, dies jedoch nur an den dünnen Stellen. Wo das Epithel dicker wird, finden sich verstreut Zellen mit kleineren und größeren intra- und paranucleären Höhlungen, die als helle Bläschen sich stark von dem übrigen, dunkler gefärbten Epithel abheben.

Bemerkenswert ist der Befund an einer etwa in der Mitte zwischen dem äußeren Muttermund und dem Scheidengewölbe gelegenen Stelle des Epithels. Während die Basalis normal ist, zeigen zahlreiche spindelförmige Zellen der Stachel-

zellenschicht neben dem Kern an seinem schmalen Ende und zwar zumeist an dem der Oberfläche zugekehrten, seltener dem tieferen, ein kleines, rundes, leuchtend rot gefärbtes Körperchen im Protoplasma, das die Spitze des Kernes eindrückt und die Kernmembran einwölbt. In den höher gelegenen retikulären Schichten des Epithels fehlen diese Körperchen, doch finden sich hier in den kammerartigen, vieleckigen Rahmen der Zellwände vielfach neben dem mehr oder weniger geschrumpften Kern zarte Schollen und Fäden, die dieselbe Farbe zeigen wie die erwähnten Körperchen.

Nr. 15 303. Regina R., 46 Jahre, Büglerin, verheiratet. 2 Geburten, 1896 und 1908. Seit Mitte April blutwasserähnlicher Ausfluß von verschiedener Stärke. Seit $\frac{1}{2}$ Jahr Gewichtsabnahme, seit einigen Wochen Schmerzen um den Nabel und im Unterbauch; häufige Schwindelanfälle.

Gynäkologischer Befund: Portio aufgetrieben, aber glatt, Uterus in Mittelstellung, etwas vergrößert, Adnexe und Parametrien frei. Spiegelbefund: Portio erodiert, aber nirgends brüchig.

Diagnose: Erosio portionis, klimakterische Blutung, Korpuscarcinom? 25. VI. Ausschabung. Probeexcision: Polypöse Hyperplasie. Excision: Beginnendes Carcinom. 30. VI. Radikaloperation nach Wertheim.

Operationspräparat: Kräftiger breiter Uterus, an der sonst normalen Portio an der hinteren Lippe eine kleine, kaum 1 mm lange Erosion; die Schleimhaut im Cavum uteri uneben und namentlich gegen den Fundus zu vielfach gewulstet. In der vorderen Wand, unmittelbar unter der Serosa, ein erbsengroßes Myom. Beide Eileiter klein, dick, stark gewunden; vereinzelte Adhäsionsmembranen auf ihnen, den Eierstöcken und der Hinterfläche der Gebärmutter. Im rechten Eierstock ein haselnußgroßer gelber Körper mit breitem, gelbem Saum und durchsichtiger Flüssigkeit in der Höhlung (ohne Blutbeimengung). Im linken Eierstock eine erbsengroße Cyste, an die sich ein hanfkorngroßes, dreizipfeliges, dunkelgelbes, altes Corpus luteum anschließt.

Excisionspräparat: Kleiner, oberflächlicher, carcinomatöser, im Bereich einer glandulären Erosion gelegener Belag, unter dem sich, unmittelbar darunter, einige in Lymphräumen gelegene kleine Zapfen finden. Das Plattenepithel neben der Erosion zeigt normale Dicke bei geringer Hyperkeratose. Die Basalzellenschicht ist teilweise gut erhalten. Die Stachelzellenschicht hingegen zeigt, gegen die Erosion hin zunehmend, große paranucleäre Vakuolen, die so groß sind, daß sie nicht nur den Kern zu einer dünnen Membran abplatteten und ausbauchen, sondern auch das Protoplasma zum größten Teil verdrängen. Von dieser Vakuolisierung sind alle Zellen mehr oder weniger stark betroffen, so daß das Epithel ein vollkommen spongiöses Aussehen gewinnt. Auch die Zellhöhlen in den oberflächlichen Lamellen sind nicht wie sonst längsgestellt, sondern kreisrund. In einzelnen großen Vakuolen findet sich ein zartes, blaßgefärbtes Gerinnsel, meist in Form eines quer in der Höhlung ausgespannten Bandes¹⁾.

Schnitt durch die Erosion: Das Oberflächenepithel der Portio, etwas dünner als normal, zerfällt in zwei scharf voneinander getrennte Schichten: die obere aus flachen bis spindelförmigen, verhornenden Platten, die stellenweise in Vakuolen geschrumpfte Kerne zeigen, entspricht der oberflächlichen Deckschicht und etwa der halben Stachelzellenschicht, da zwischen den tiefer gelegenen breiteren und spindelförmigen Zellen deutliche Intercellularbrücken erkennbar sind. Die untere

¹⁾ Hofrat Ehrmann, der die Freundlichkeit hatte, diesen Schnitt zu begutachten, erklärte die Veränderung für dieselbe, die man in der Haut als *Alération cavitaire* bezeichnet; sie kommt bei verschiedenen Dermatosen vor, die aber weder ursächlich noch klinisch etwas gemeinsam haben.

Schicht besteht aus den basalen Zellen und der unteren Hälfte der Stachelzellenschicht, was aus den gut sichtbaren Interzellularbrücken hervorgeht. Diese untere Schicht fällt durch die ausgedehnten Vakuolen, die fast alle Zellen enthalten, auf. Das Epithel erhält auf diese Weise blasiges oder wabiges Aussehen, nur einzelne Basalzellen sind von der Veränderung ausgenommen, aber auch sie haben einen nur blaß gefärbten, bläschenförmigen Kern. Die übrigen Zellen zeigen paranucleäre Hohlräume, die, wo sie stärker entwickelt sind, den Kern in Form eines feinen, schwarzen Strichs an das ringförmige Protoplasma drücken. In den Vakuolen findet sich vielfach ein zartes, blaßrot gefärbtes, fadenförmig geschrumpftes Gerinnsel. Das subepitheliale Bindegewebe zeigt geringes Ödem, aber mit Ausnahme ganz vereinzelter Lymphocyten und Plasmazellen keine Anzeichen von Entzündung (Abb. 9).

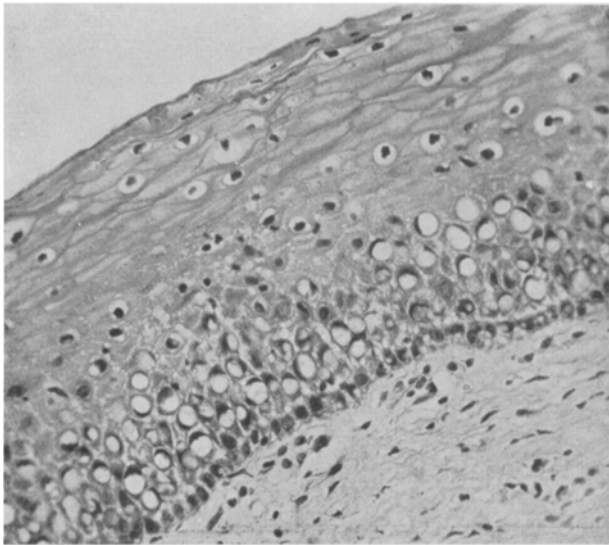


Abb. 9. 200fache Vergr. Epithel neben dem Krebs: die Kerne der tieferen Schichten durchgehends vakuolisiert.

Nr. 16 429. Marie R.¹⁾, 42 Jahre.

Vor 4 Jahren Entfernung der linken Adnexe wegen Eileiterschwangerschaft. 20. V. Excision eines kleinen, warzigen Polypen am äußeren Muttermund.

Histologischer Befund: Der Polyp besteht aus einem einheitlichen Gewebe, das eine Sonderung in oberflächliches Epithel und von diesem bekleidetes, zentrales Stroma nicht zuläßt. Das Gewebe besteht aus einem ungemein zarten, vielfach verzweigten und anastomosierenden Netzwerk feinsten Bindegewebsfasern, die dünnwandige Capillaren bzw. Arteriolen einhüllen. Die Zwischenräume zwischen diesem Netzwerk füllen epitheliale Zellmassen aus, die längs der Gefäße stellenweise palisadenartige Anordnung zeigen, sonst aber ein mosaikartiges Gefüge spindeliger, eiförmiger oder, runder, mäßig polymorpher Zellen mit großen, dunklen Kernen und spärlichem Protoplasma darstellen.

¹⁾ Ich bin für die Überlassung dieses Falles Herrn Prof. Werner zu Dank verpflichtet.

Diagnose: Carcinomatöser Polyp mittlerer Polymorphie und Gewebereife, fleckweise an das Aussehen der Basaliome erinnernd.

Operation: Uterusexstirpation nach Wertheim.

Operationspräparat: Etwas über mittelgroße, gedrungene Gebärmutter mit rechten Adnexen. Das periphere Ende des Eileiters geschlossen und zu einem fingerdicken, dünnhäutigen, kolbig aufgetriebenen Blindsack umgestaltet (Hydrosalpinx). Im Eierstock mehrere hanfkorngroße, oberflächlich gelegene Cystchen, sowie ein kirschkerngroßer, durch eine Cyste eingewölbter älterer gelber Körper. Auf der Serosa des Uterus ebenso wie auf den Adnexen derbe zahlreiche bindegewebige Verwachsungen. Die Schleimhaut des Korpus schmal, glatt, fleckweise durchblutet. Die Portio glatt, weiß, glänzend, im vorderen Teil des Halskanals, unmittelbar oberhalb des äußeren Muttermunds, eine quer gestellte frische Narbe.

Histologischer Befund: Schnitte radiär durch die Portio. Das Epithel etwas dicker als gewöhnlich, durch zahlreiche konische Papillen mit dem Stroma verbunden; nur an wenigen Stellen ist es verschmälert bis zum vollständigen Fehlen, allerdings nur auf ganz kurze Strecken. An solchen Stellen ist das Gewebe stark entzündlich durchsetzt (entzündliche, einfache Erosion). Die Verdickung des Epithels erfolgt vorwiegend durch eine breite mittlere Schichte polygonaler, retikulär degenerierter Zellen mit frei innerhalb der Zellwände liegenden, geschrumpften Kernen. Das Epithel zeigt scharfe Abgrenzung zwischen der zumeist flachen und niedrigen Basalis und der darauffolgenden Stachelzellenschicht. Diese zeigt fast durchgehends, am stärksten aber in der Mitte zwischen Fornix und äußerem Muttermund, Vakuolisierung der Kerne und Zellen, so zwar, daß die überwiegende Mehrheit der Zellen von diesem Prozeß betroffen erscheint; das Epithel erhält auf diese Weise ein vollkommen durchlöchertes Aussehen. Es finden sich alle Übergänge von kleinen, innerhalb der Kerne gelegenen Vakuolen, bis zu ganz großen, die Protoplasma und Kern zu einem dünnen Saum verschmälern und oft doppelte Größe und Breite einer normalen Zelle erreichen. Der größere Teil der Hohlräume erscheint durchsichtig, gleichsam leer, in vielen aber findet sich ein etwas vom Rand abgehobener, blaß rosarot gefärbter Tropfen, der manchmal zu einem zarten, quer über die Vakuole gespannten Gerinnsel eingeschrumpft erscheint. Je größer die Vakuole, desto blasser der Inhalt, wenn sich ein solcher findet. In kleinen Vakuolen, deren Durchmesser etwa der Breite eines Zellkernes entspricht, finden sich die Tröpfchen stellenweise als kreisrunde, leuchtend rot gefärbte Körnchen, die das eine Ende des Zellkernes ersetzen oder abflachen. Diese Formen, von den hellen, großen Vakuolen von doppelter Zellgröße bis zu den punktförmigen, intranucleär gelegenen einerseits, den leuchtend roten Körnchen andererseits, finden sich unregelmäßig verteilt über das ganze Epithel, immerhin an manchen Stellen wesentlich dichter und gehäufter. Deutlich erkennbar ist, daß sich die vakuolisierten Formen am dichtesten um Papillen finden, die tief in das Epithel hineinragen; um solche Papillen, seien sie quer oder längs getroffen, finden sich die vakuolisierten Formen auch an Stellen, an denen sie sonst ganz fehlen, dicht mantelförmig angeordnet. Das Stroma unter dem Epithel ist deutlich ödematös, die zahlreichen zarten Capillaren strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt, das umgebende Bindegewebe in mäßiger Dichte entzündlich infiltriert. In einem Schnitt finden sich am äußeren Muttermund der Excisionsnarbe entsprechend unter dem unveränderten Plattenepithel (das Zylinderepithel fehlt auf der cervicalen Seite) drei nahe aneinander liegende Zapfen, bzw. die Serienschnitte zeigen einen auf dem Schnitt dreimal getroffenen Zapfen aus mäßig polymorphen, protoplasmaarmen, spindeligen Zellen, die gegen die Mitte zu ovale und polygonale Formen annehmen. Im Zentrum findet sich eine mit Traumen erfüllte Zerfallshöhle. Das Gewebe um den Zapfen ist dicht entzündlich infiltriert (Abb. 10).

Nr. 16 886. Auguste L., 43 Jahre, ledig. Erste Menstruation mit 12½ Jahren; seither 6—8 Tage dauernd, alle 4 Wochen, mit Kopfschmerzen und Krämpfen verbunden. Letzte regelmäßige Menstruation am 23. IX. 1925. 1 Geburt, keine Fehlgeburt. Seit Juni bemerkte die Kranke, daß die Periode stärker wird; dabei treten Schmerzen im Unterleib und Wallungen auf; seit Juli blutet sie andauernd. Auf medikamentöse Behandlung wird die Blutung schwächer, verschwindet aber nie ganz.

Gynäkologischer Befund: Beim Pressen Tiefertreten beider Scheidenwände. Eingekeerbter äußerer Muttermund, Narbe im hinteren Scheidengewölbe. Erosion der hinteren Muttermundlippe. Uterus erscheint retrovertiert, links von ihm eine derbe runde Geschwulst.



Abb. 10. 60fache Vergr. Unter dem normalen Epithel mehrere quer getroffene Krebszapfen im Stroma.

Diagnose: Uterus myomatosus. Metrorrhagie. Ausschabung am 14. X. 1925, die bei der histologischen Untersuchung ein drüsiges Schleimhautcarcinom von hoher Gewebsreife ergibt. Totalexstirpation nach Wertheim am 19. X.

Makroskopischer Befund: Mittelgroßer walzenförmiger Uterus, die linken Adnexe durch zahlreiche Verwachsungen, die sich über die Hinterwand des Uterus erstrecken, in einen pflaumengroßen Adnextumor umgewandelt. Die Schleimhaut im Cavum ziemlich dünn, rau, durchblutet, bei Berührung abbröckelnd. Die Portio mit weißem, glattem, glänzendem Epithel, ohne sichtbare Veränderungen.

Histologischer Befund: Die Schleimhaut in der Gebärmutterhöhle zeigt an einzelnen Stellen ruhende Drüsen in einem lockeren spindelzelligen Stroma, an anderen Stellen jedoch dicht gedrängte Anhäufungen von atypischen Cylinderzellen ausgekleideter drüsiger Räume, die sich auch in die Muscularis einsenken: drüsiges Carcinom der Corpusschleimhaut von hoher Gewebsreife.

Schnitt durch die Portio: Das Plattenepithel des Scheidenteiles ist etwas dicker als sonst und zeigt nur spärliche niedrige Papillen. Es besteht aus einer schmalen

basalen Spindelzellenschicht, über die sich ein breiter Saum retikulärer Zellen lagert. Die Zellwände, aus denen dieser Saum besteht, zeigen über weite Strecken hin in der Mitte des Epithels auffallend helle rote Färbung und Ausfüllung der sonst leeren Zellkammern durch einen feinkörnigen roten Detritus. Ungefähr 2 mm vom äußeren Muttermund entfernt beginnend, erscheinen die Zellen der Stachelzellenschicht durch Kernvakuolen wie durchlöchert. Diese Kernvakuolen sind in den tieferen Schichten als kleine helle Bläschen noch innerhalb der Kerne selbst gelegen, in den höher gelegenen Schichten treten sie aus den Kernen aus, verdrängen sie und nehmen fast die ganze Zelle ein. In einzelnen Hohlräumen findet sich blaßrot gefärbter Inhalt und entsprechend solchen Vakuolen in der Stachelzellenschicht, dunkler rot gefärbter Detritus in einzelnen Zellkammern



Abb. 11. 30fache Vergr. Krebsiges Epithel am äußeren Muttermund mit scharfer Abgrenzung vom gesunden. Im Bereich des unveränderten Epithels schmale Papillen; der Krebs sendet plumpe, handförmig sich verzweigende Zapfen gegen die Tiefe. Das Stroma unterhalb des Krebsbelages entzündlich infiltriert, unterhalb des gesunden Epithels frei von Entzündung. Rechts vom Carcinom Platten- und Zylinderepithel miteinander abwechselnd: heilende Erosion.

der oberen Schichten. Ungefähr 1 mm entfernt vom äußeren Muttermund ändert das Epithel sein Aussehen in einer auf die Oberfläche nahezu senkrechten Grenzlinie. Durch Verdickung und dunklere Färbung der Zellwände geht der retikuläre Charakter der oberen Epithelschichten nahezu verloren und das Epithel als Ganzes erscheint dichter und dunkler. Der Unterschied zwischen Basalis und Stachelzellenschicht wird geringer, ohne daß die Basalis in ihrem Verlauf eine Abknickung oder Abbiegung erkennen ließe. Dabei beginnt eine, wenn auch nur mäßige. Vielgestaltigkeit der Kerne sich geltend zu machen, die zentralwärts rasch zunimmt. Auch bildet das Epithel bald nach der Grenze unregelmäßig geformte, plumpe und verzweigte Zapfen, die sich aber nicht tiefer als die frühere Epithelbindegewebsgrenze in das Stroma einsenken; letzteres ist, vom Übergang zum atypischen Epithel angefangen, unterhalb des atypischen

Epithels, von Plasmazellen durchsetzt. An die kurze, kaum 0,6 mm messende Strecke des atypischen Epithels schließt sich eine kurze Strecke einer adeno-papillären Erosion, in der das atypische Plattenepithel der Drüsen abwechselt, so daß stellenweise ein dichtes Labyrinth drüsiger und cystischer Räume entsteht, in dem die beiden Epithelien nur bei starker Vergrößerung voneinander zu trennen sind¹⁾. (Abb. 11, 12, 13.)

Nr. 16 688. Marie N., 56jährige Witwe. Erste Menstruation mit 16 Jahren; immer regelmäßig, 2—4 Tage, 4wöchentlich, ohne Beschwerden; letzte regelmäßige Menstruation im Jahre 1916. 1 normale Geburt, 1 Fehlgeburt. 1907 Abtragung eines Cervixpolypen, 1906 Polyp aus der Nasenschleimhaut entfernt, 1910 wegen Basedow 3 Monate Spitalsbehandlung; 1913 eine Geschwulst aus der

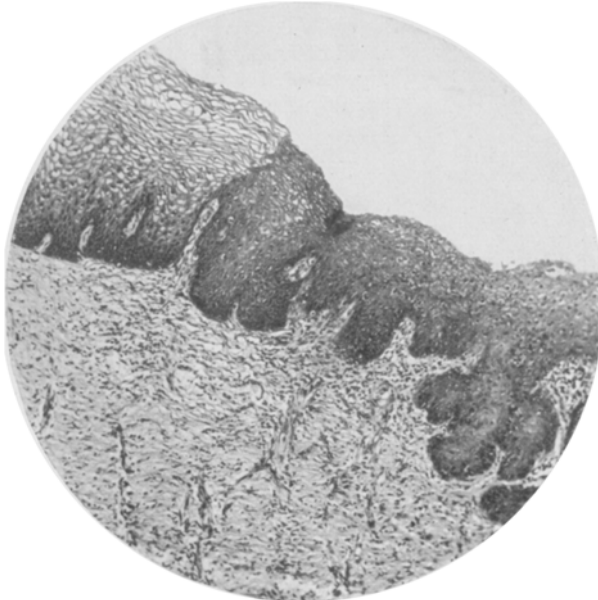


Abb. 12. 80fache Vergr. Übergang vom unveränderten retikulären Epithel zum massiven, dunkleren, krebsigen. Der Übergang vollzieht sich auf der Höhe einer Papille²⁾.

linken Achselhöhle entfernt, seit 2 Jahren in Intervallen von 2—10 Wochen anfallsweise sehr starke, fast unerträgliche, stundenlang dauernde Schmerzen, die von der Nierengegend ausgehen und gegen die Blase ausstrahlen. Gleichzeitig Er-

¹⁾ Solche Doppelkrebs der Korpusschleimhaut und des Collum wie 16911 und 16 886 sind höchst selten. Über Doppelcarcinome des Corpus und der Ovarien s. Werner, Arch. f. Gynäkol. **101**, des Collum und der Vagina Hofer, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Tsuji, Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. **14**, der Cervix und Labien, Goldenberg, Inaug.-Diss. Gießen 1903; über die Frage: Doppelcarcinom oder Metastase bzw. Implantation: Kaufmann, Virchows Arch. **154**.

²⁾ Verfolgt man in diesen und anderen Fällen die Übergangslinie auf Serienschnitten, so sieht man, daß sie vor oder zurück gegen den angrenzenden Epithelzapfen zu wandert, so daß sie oft wenige Schnitte später mit der Mitte eines Epithelzapfens zusammenfällt. Sie folgt also weder der Kammlinie der Papille, noch der Tiefenlinie des Tales zwischen zwei Papillen.

brechen, manchmal auch Fieber und Schüttelfrost. Einige Male 1 Stunde nach dem Anfall Abgang rötlicher Körnchen mit dem Harn. Seit einigen Tagen Ausfluß ohne Blut. Beträchtliche Gewichtsabnahme.

Gynäkologischer Befund: Eitrig-blutiger Fluor. Die Portio geht in zwei fast faustgroße Knollen über, der rechte Knollen größer als der linke, fixiert. Katheterismus ergibt trüben Harn, Ureterenkatheterismus links Stauung. Exstirpation des Uterus und der linken Adnexe durch Laparatomie am 7. VIII. 1925.

Operationspräparat: Das Corpus uteri durch drei intramurale Myome auf Mannsfaustgröße ausgebaucht, der Cervicalteil dünn, in die Länge gezogen und nach vorne abgelenkt. Das linke Ovarium haselnußgroß, derb, weiß, mit stark gekerbter Oberfläche. Der rechten Uteruskante liegen mehrere erbsen- bis apfelgroße, subseröse Myome an, dem größten von ihnen entspringt peripher noch ein weiteres apfelgroßes, subseröses Myom, das seine Basis vollkommen auf dem der Uteruswand entspringenden subserösen Myom hat. Die Myome sind durchwegs weiß, hart und zeigen auf dem Durchschnitt feine Faserung bei derber Konsistenz.

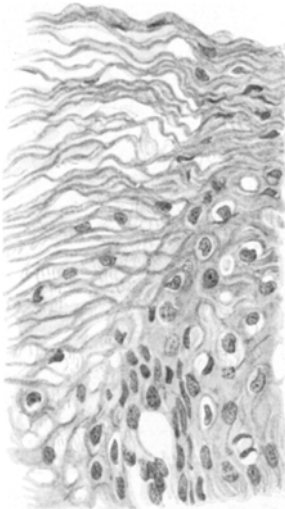


Abb. 13. Starke Vergrößerung zur
Abb. 12: Übergangsstelle.

Histologischer Befund: Das Epithel des Scheidenteils ist dünn, zeigt spärliche, aber tief eindringende Papillen und eine breite oberflächliche retikuläre Schicht. Das Stroma unter dem Epithel ist entzündlich durchsetzt und von gestauten Capillaren durchzogen. Diese entzündliche Infiltration des Stromas wird an einer dem äußeren Muttermund nahen Stelle besonders dicht. An dieser Stelle ändert sich auch das Aussehen des Epithels und zwar an der zentralen Seite unvermittelt. Die deutlich netzartig gezeichnete Oberflächenschicht wird von wesentlich kleineren, vorwiegend spindelförmigen Zellen mit dunkel gefärbtem Protoplasma und nahezu schwarz gefärbten Kernen abgelöst. Zugleich wird die Basalis durch einspringende Papillen in zapfenartige Vorsprünge zerteilt, ohne daß das Epithel an Dicke zunehmen würde; im Gegenteil, es erscheint von der Oberfläche her mäßig verdünnt. Die Vielgestaltigkeit tritt peripherwärts häufiger hervor,

indem zwischen die kleinen dunklen Kerne größere, blassere, mit deutlichen Chromatinkörnern verstreut erscheinen. Noch weiter seitlich erhebt sich ein plumper, aus helleren Zellen zusammengesetzter Zapfen gegen das dicht entzündlich durchsetzte und blutreiche Stroma, ein dünnerer, spitzer Vorsprung erstreckt sich noch etwas weiter in die Tiefe. Peripherwärts ist die Abgrenzung des polymorphen Epithels gegen das unveränderte nicht so auffallend scharf wie auf der zentralen Seite, doch läßt sich auch hier deutlich das Wiedereinsetzen der retikulären Beschaffenheit der oberen Epithelschicht feststellen. Verfolgt man diese veränderte Epithelstelle auf Reihenschnitten, so ist sie durch rasche Verschmälerung bereits auf dem 4. Schnitt verschwunden. Ihre größte Länge beträgt nicht ganz $1\frac{1}{2}$ mm (Abb. 14). Außerhalb dieser krebsigen Stelle fallen schon bei schwacher Vergrößerung Zellen der oberflächlichen Schicht auf, die, ungleich den anderen leeren Zellkammern, von einer leuchtend roten, körnigen, stark lichtbrechenden Masse ausgefüllt sind, die nach *Martinotti* gefärbt, gelb erscheint, d. h. nach *Martinotti* die Reaktion für Eleidin gibt. In den tieferen Schichten,

nahe der Basalis, finden sich in zahlreichen Zellen intra- und paranucleäre leuchtend rote Körnchen, oft auch zu zweit oder zu dritt. Bei manchen dieser Zellen ist das Protoplasma blaß und auf den mehrfachen Umfang gequollen, andere Zellen wiederum zeigen leere Höhlungen ohne kennbaren Inhalt. Beide Formen treten fleckweise und miteinander vermischt an verschiedenen vom Krebs mehr oder weniger entfernten Stellen auf. Die unmittelbare Nachbarschaft des Carcinoms ist von diesen Veränderungen frei (Abb. 15).

Diese 4 letzten Fälle, in denen günstige Schnittführung bei der Entnahme des zu untersuchenden Stückes aus der Portio es ermöglichte, den ganzen Krebs in lückenloser Reihe zu untersuchen, zeigen ebenso

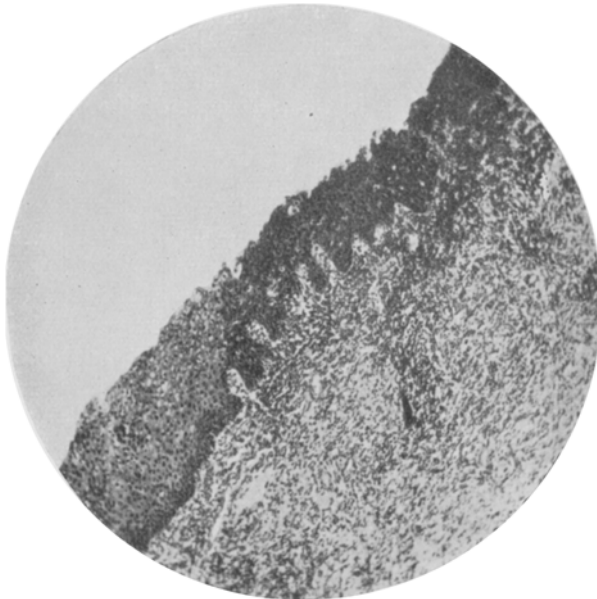


Abb. 14. 50fache Vergr. Übergang vom normalen zum krebsigen Epithel in einer scharfen, schräg auf die Oberfläche zugeneigten Linie. Das krebsige Epithel ist etwas dünner als das gesunde und ist durch zahlreiche kleine Zapfen mit den dicht entzündlich durchsetzten Papillen des Stromas verbunden.

wie der Fall Nr. 15 165, daß der Ausgangspunkt der Carcinome, wenn es sich nicht um krebsige Polypen handelt, an der Grenze zwischen Platten- und Cylinderepithel zu suchen ist. Es ist sicher kein Zufall daß gerade diese jüngsten Krebse, die einwandfreier Beobachtung zugänglich sind, eindeutig ihren Ausgang vom äußeren Muttermund, und zwar vom histologischen äußeren Muttermund erweisen. Die Fälle bilden einen nachträglichen Beweis für die seinerzeit von *Schottländer* und *Kermauner* ausgesprochene Ansicht, daß die Collumcarcinome im allgemeinen aus den interferierenden Epithelien am äußeren Muttermund entspringen.

Finden sich nun bei jungen Krebsen in dem benachbarten, noch nicht krebsigen Epithel besondere und kennzeichnende Veränderungen? Es soll hier nicht von den entzündlichen Veränderungen die Rede sein, wie sie immer neben vorgeschrittenen Krebsen, sicherlich von diesen hervorgerufen, bestehen. Auch die verschiedenen Arten der Verdickung des Epithels neben jungen Carcinomen, die *Auer* und *Borst* als kollaterale Hyperplasie beschrieben haben, können nicht als irgendwie typisch be-

zeichnet werden in dem Sinn, daß sie eine bestimmte Beziehung zur Entstehung des Krebses hätten.

Unter den Veränderungen, die sich im gesunden Nachbarepithel bei den beschriebenen Frühfällen finden, erscheinen als die wichtigsten die intra- und paranucleären Vakuolen und die intra- und paranucleären roten Einschlußkörperchen.

In der gynäkologischen Literatur hat diese Veränderung, soweit ich ermitteln konnte, bisher keine Beachtung gefunden. In der ausführlichen Bearbeitung von *Schottländer* und *Kermauner* ist wohl die Vakuolisierung von Carcinomzellen auf Seite 584 beschrieben und auch in den zusammenfassenden Darstellungen über die bösartigen epithelialen Geschwülste von *Borst*, *Ribbert* u. a. ist die Vakuolenbildung in Krebszellen häufig erwähnt, und zwar als Zeichen fortschreitender oder fortgeschrittener Degeneration der

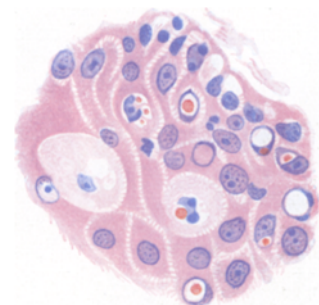


Abb. 15. 700fache Vergr. Basal- und Stachelzellenschicht aus dem Epithel von der Kuppe der Portio. Zwei Stachelzellen mit geblähtem, lichtem Protoplasma, die eine mit einem paranucleären roten Körnchen, vier andere Stachelzellen zeigen je ein intranucleäres Körnchen, eine fünfte drei kleine Körnchen, durch vom Kern ausstrahlende Scheidewände getrennt. Bei zwei weiteren Zellen zeigt der Kern infolge einer großen kreisrunden Vakuole Siegelringform; der dickere Teil der Kernwand der höher gelegenen, schließt ein kleines rotes Körnchen ein.

Geschwulstzellen, mithin als ein Zeichen der regressiven Metamorphose der Geschwulst selbst. Für das normale Epithel der Haut oder der Schleimhäute mit Pflasterepithel ist die Vakuolenbildung zwar bekannt und auch in der dermatologischen Literatur fallweise erwähnt, ohne daß sie bis heute eine zusammenfassende Darstellung oder eine ätiologische Erklärung gefunden hätte. Abbildungen derartig vakuolisierter Zellen, aber ohne besondere Beachtung im Text, finden sich z. B. bei *Abramow*, Zur pathologischen Histologie des Maser-nexanthems, *Virchows Arch.* 232, Abb. 9, oder bei *Ullmann*, Larynx-papillom, *acta otolaryngologica* 5, fasc. 3, Tafel 6, rechts¹⁾.

¹⁾ Auch beim Teercarcinom der Mäuse finden sich solche große, aus Kernen entstandene Vakuolen in der Nachbarschaft beginnender Carcinome; *Möller* hat sie beschrieben und ich habe sie wiederholt nach 3—4 Monaten fortgesetzter, 2 mal wöchentlicher Pinsehung auftreten gesehen. Auch im mesodermalen Gewebe

Schon aus diesen Befunden geht hervor, daß die Kernvakuolisierung nicht für das Carcinom oder auch nur für das präcarcinomatöse Stadium, wenn es ein solches gibt, bezeichnend sein kann. Tatsächlich finden sich bei genauer Beobachtung des Portioepithels zahlreiche Fälle mit mehr oder weniger ausgesprochener Vakuolisierung, die klinisch und histologisch keine Beziehung zum Carcinom haben. Im Verlauf zweier Jahre habe ich diese Vakuolen in größerer Anzahl und deutlich ausgebildet in über 50 Fällen unseres Materials gefunden. Vereinzelte vakuolisierte Zellen findet man in beinahe einem Drittel aller Fälle.

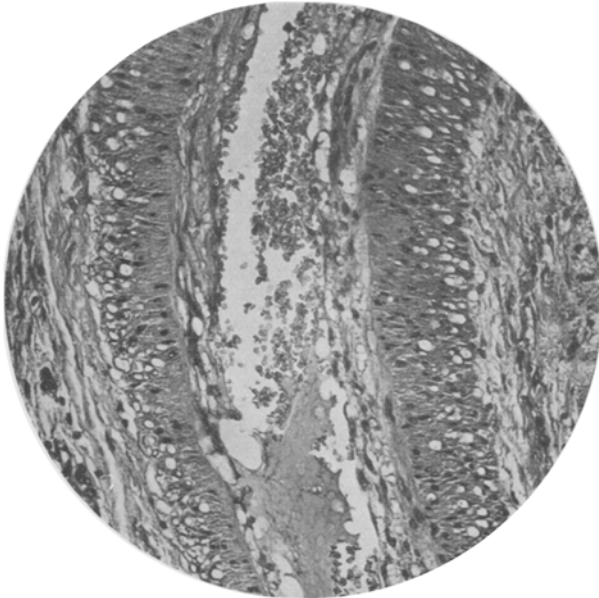


Abb. 16. 200fache Vergr. Längsschnitt durch eine Arterie aus dem Parametrium einer wegen Collumcarcinom operierten 45jährigen Frau. Die Muskelzellen der Media, gegen die Adventitia zunehmend, von großen, intra- und paranucleären Vakuolen durchsetzt.

Schon dieser Umstand, ebenso wie ungleichmäßige Verteilung und die ungleichmäßige Ausbildung des Vakuolen in vorgeschrittenen Fällen beweisen, daß die Höhlenbildung nicht allein von einem äußeren Umstand hervorgerufen und abhängig sein kann; wäre dem so, dann müßte, wenn dieser äußere Umstand ein allgemeiner, das ganze Epithel betreffender wäre, wie etwa Stauung, Ödem, Bespülung durch Cervixsekret usw., sein schädigender Einfluß alle Zellen in gleicher Weise

kommen ähnliche Kernvakuolen vor, z. B. in den Muskelzellen mittlerer, seltener großer Arterien (Abb. 16). Ich habe sie auch nicht selten in den Trophoblastmassen reifer Plazenten gesehen.

treffen, nur abgestuft nach der Schicht, stärker gegen die Oberfläche zu, wenn der Reiz von der Oberfläche her, stärker gegen die Basalis zu, wenn er vom Stroma her einwirken würde.

Als schädigenden Einfluß, der einzelne Zellen betrifft, andere Nachbarzellen vollkommen verschont, kennen wir bisher nur Zellparasiten, für die Epithelien aus der Gruppe des filtrierbaren Virus. Aber auch bei Infektionen mit einem filtrierbaren Virus finden wir bei den bisher bekannten Erregern fast immer größere, im Zusammenhang stehende Zellgruppen betroffen; das Vorkommen einzelner befallener Zellen mitten unter vollkommen unveränderten spricht gegen den infektiösen Charakter der Veränderung, wenn man nicht gerade annehmen will, daß einzelne Zellen der Infektion unterworfen, andere immun sind, eine Annahme, die wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat. Auch das Auftreten der Vakuolisierung in Haut und Schleimhaut als Begleiterscheinung durchaus verschiedener Vorgänge, die nichts miteinander gemein haben, spricht nicht recht für den infektiösen Ursprung.

In unserem Material habe ich diese Vakuolen u. a. bei Erosionen, Myomen, Retroversio usw. gefunden. Häufig und in größerer Zahl finden sie sich neben Geschwüren der Portio, häufig auch in dem verdünnten Plattenepithel, das sich über eine cystische, in der Portio gelegene Cervixdrüse spannt. In einzelnen Fällen findet sich das Epithel von den Vakuolen so dicht durchsetzt, daß es vollkommen schaumig erscheint, in anderen Fällen wiederum finden sich nur spärliche Vakuolen um einzelne Papillen angeordnet.

Abb. Nr. 17. Nr. 16 844 zeigt Portioepithel mit zahlreichen, namentlich um die Papillen dicht gedrängten Kernvakuolen vom Uterus einer 64jährigen Frau, der nach zweimaliger Prolapsoperation wegen Striktur der Cervix und Pyometra entfernt worden war; die Untersuchung ergab außerdem noch mehrere kleinere Myome.

Ein gemeinsamer Gesichtspunkt für das Auftreten der Vakuolen, ein bestimmter Prozeß, als dessen ständige Begleiterscheinung sie vorkommen, hat sich nicht feststellen lassen. Das Einzige, was den meisten Fällen dieser Art gemeinsam ist, ist eine mehr oder weniger ausgesprochene Stauung, ein Ödem des unmittelbar unter dem Epithel liegenden Stromas, namentlich der Papillen. Diese Stauung ist sicher ein wichtiger Umstand bei der Entstehung der Kernvakuolen; dafür spricht das häufige Auftreten um die Papillen. Freilich wäre es auch möglich, daß ein durch die Capillaren an das Epithel herangebrachter, im Blut enthaltener Stoff die verursachende Schädlichkeit ist, auch das würde das häufige Auftreten um die Papillen erklären. Andererseits kann die Stauung allein nicht maßgebend sein. Zahlreiche Fälle von sicherer Stauung lassen die Vakuolen vollkommen vermissen. Fälle von Prolaps mit schwerem Ödem der oft auf doppelte Dicke angeschwollenen Portio

lassen nirgends Vakuolen erkennen, trotzdem sich auch manchmal ausgesprochenes Ödem des Epithels findet: Schwellung der Kerne und des Protoplasmas bei herabgesetzter Färbbarkeit, Auseinanderdrängung der Zellen, namentlich in der Basalis, durch Ödemflüssigkeit — aber ohne daß Kernvakuolen auftreten würden. Es kann also die Stauung allein nicht die maßgebende Ursache sein, die die Kernvakuolen hervorruft, wenn sie auch sicher einen vorbereitenden Umstand abgibt. Daß eine von der Oberfläche her wirkende Schädlichkeit das Wesentliche und Entscheidende ist, dagegen spricht die Anordnung um die Papillen. Es sind offenbar verschiedene äußere Verhältnisse, die die Vakuolenbildung,

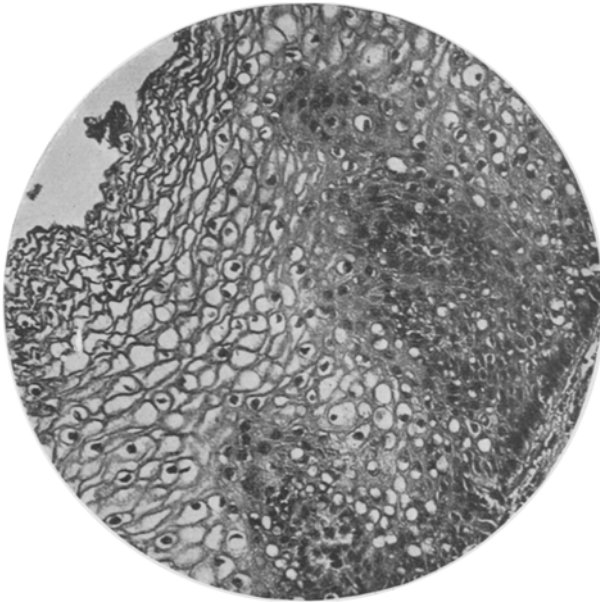


Abb. 17. 200fache Vergr. Portioepithel mit Kernvakuolen um die Papillen.

wahrscheinlich in unspezifischer Weise, hervorrufen oder begünstigen; daß eine besondere Veranlagung der Epithelzellen maßgebend ist, erscheint mir naheliegend; anders ließe sich der Umstand nicht erklären, daß neben einer hochgradig veränderten Zelle oft eine ganz unveränderte liegt. Nur eine verschiedene Veranlagung der Zellen kann ein solches Vorkommen erklären; selbst wenn man die fragliche Annahme einer Zellinfektion gelten ließe, so müßte man oft von zwei Nachbarzellen der einen vollkommene Immunität, der anderen Fehlen jeder Immunität zusprechen.

Es läßt sich die Vakuolenbildung am besten als Zeichen einer degenerativen Veränderung auffassen, der die Zellen entsprechend ihrer eigenen

Veranlagung, in vollkommen verschiedenem Maße unterliegen. Sie zeigt deutlich durch ihr ungleichmäßiges Auftreten, daß das Plattenepithel durchaus nicht als die Summe gleichartiger und gleichwertiger Teile aufzufassen ist wie etwa eine Ziegelmauer, die aus gleichen Ziegeln besteht, sondern als ein, wenn auch biologisch enger Verband unter gleichen Bedingungen lebender Zellindividuen, die aber nach Konstitution und Disposition durchaus verschieden voneinander sind — ein Umstand, der für das Verständnis der Krebsentstehung vielleicht von Bedeutung ist.

Was den Inhalt der Vakuolen betrifft, lassen sich zwei verschiedene Typen unterscheiden. Vakuolen, die im Schnitt leer erscheinen, d. h. tatsächlich mit einer vollkommen durchsichtigen Flüssigkeit erfüllt sind, und Vakuolen, deren Inhalt von höherer Konsistenz ist und Farbstoffe annimmt.

Die erste Gruppe der durchsichtigen Vakuolen findet sich am häufigsten bei ausgesprochenem Ödem und ausgesprochener Stauung im Stroma. Sie ist, wie erwähnt, häufig ausgeprägt an Stellen, wo abgeflachtes und in die Länge gezogenes Plattenepithel über eine cystisch erweiterte Cervixdrüse zieht, oder allgemein, im Epithel einer durch Vorfall gestauten Portio. Doch findet sie sich auch in sonst normalem Epithel um eine einzelne Papille ausgebildet, so daß alle an die Papille grenzenden Epithelzellen große Vakuolen tragen, während das übrige Epithel vollkommen unverändert erscheint. Bei dieser, wenn man so sagen darf, rein exsudativen Form der Vakuolisierung spielt sicherlich die Stauung die größte Rolle. Anders verhält es sich bei den Vakuolen mit gefärbtem Inhalt. Da sich häufig Übergänge von Farblosigkeit zu zarter Bläßrosafärbung finden, ist es oft schwer eine scharfe Grenze aufzustellen zwischen Vakuolen mit durchsichtigem Inhalt, die leer erscheinen, und solchen mit gefärbtem Inhalt, der sich, wenn seine Färbbarkeit gering ist, nicht immer deutlich feststellen läßt, namentlich wenn der dünnflüssige Inhalt nicht als Tropfen die Vakuole ausfüllt, sondern geschrumpft ist; es hängt von der Fixierung und der Konservierung des Gewebes ab, ob sich der gefärbte Inhalt als geschrumpftes, feinfädiges Gerinnsel oder als rundes, die Vakuole vollkommen ausfüllendes Tröpfchen oder Körnchen darstellt. Die großen Vakuolen, die oft die doppelte Größe der Zellen erreichen, sind fast immer leer oder höchstens ganz blaß gefärbt. Anders die kleinen, beginnenden; sie zeigen alle Übergänge von blasser Rosa bis zu kräftigem, leuchtendem Rot. Im letzteren Fall machen sie nicht mehr den Eindruck von Vakuolen, sondern von kompakten, stark lichtbrechenden Körnchen. Manchmal ist, wohl infolge mangelhafter Fixierung, der stark färbbare Inhalt einer Vakuole etwas geschrumpft; es bietet sich dann das Bild eines kleinen, leuchtend roten Körnchens, das frei in einer etwas größeren Vakuole liegt.

Besonders auffallend ist das Vorkommen solcher Körnchen, wenn sie, groß und dunkel gefärbt, in geringer Zahl in sonst gesundem Epithel einzeln vorkommen. Von dieser Art des Auftretens sei ein Beispiel angeführt:

Nr. 12 677. Marie H., 50 Jahre. 9 normale Geburten, die letzte vor 19 Jahren; 1 Fehlgeburt mit fieberfreiem Verlauf. Menstruation mit 14 Jahren; regelmäßig, 3tägig, immer sehr schwach. Letzte Periode August 1920. Seit 5 Monaten Blutungen mit Abgang von Stücken, in den letzten 4 Wochen fleischwasserähnlicher Ausfluß sowie Kontaktblutungen. Seit 4 Monaten Schmerzen im Kreuz und im Unterleib. Appetitlosigkeit und Abmagerung.

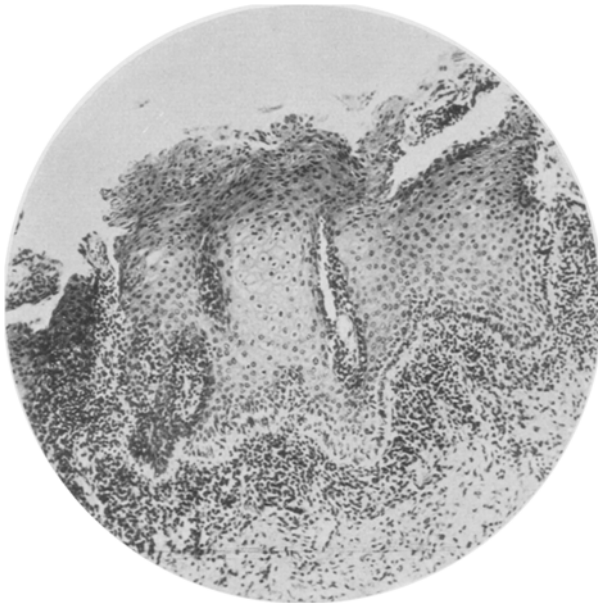


Abb. 18. 80fache Vergr. Oberflächenepithelc nahe vom Carinom mit auffallend heller Basalis und dichter entzündlicher Infiltration im Bindegewebe unter dieser.

Gynäkologischer Befund: Die Portio umgewandelt in einen starrwandigen Krater, dessen Ränder rechts und hinten auf die Scheide übergreifen; linkes Parametrium frei, das rechte deutlich verkürzt, die Geschwulst reicht hier fast an die Beckenwand; der Uterus wegen starken Fettreichtums der Bauchdecken nicht deutlich abzutasten.

Operation: Exstirpation nach Wertheim in Lumbalanästhesie.

Makroskopischer Befund: Kleine, schmale Gebärmutter mit kurzem Scheidenstück; gegen die Portio zu kegelförmig verbreitert. Die Portio vollkommen ersetzt durch ein großes, tiefgreifendes Geschwür, das sich nahezu bis zum inneren Muttermund erstreckt. Die Wände des Geschwürs rau, zackige Abgrenzung gegen die Scheidenschleimhaut. Dünne glatte Schleimhaut im Cavum. Beide Adnexe klein, geschrumpft, durch zahlreiche Adhäsionen in nußgroße Adnextumoren verwandelt.

Histologischer Befund: Solider Plattenepithelkrebs, mittel- und großzellig, von hoher Polymorphie und niedriger Gewebsreife. Oberflächliche Ausbreitung

in plexiform verzweigten Bälkchen. Um das Carcinom herum finden sich im Gewebe zahlreiche Plasmazellen und größere Haufen von Lymphocyten. Das Epithel an der Oberfläche oberhalb des Carcinoms vollkommen, neben dem Carcinom vielfach bis auf die Basalzellschichte abgefallen. Wo es erhalten ist, zeigt es vollkommen regelmäßige Anordnung mit hohen schmalen Papillen, die vielfach durch das Stratum granulosum durch bis knapp unter die Oberfläche reichen. Auffallend ist die streckenweise hellere Färbung der Basalzellen und der unmittelbar angrenzenden Schicht, vor allem an solchen Stellen, an denen die entzündliche Durchsetzung im Stroma besonders dicht und fast ausschließlich von Plasmazellen gebildet wird (Abb.18). Im Epithel nun finden sich in den unmittelbar

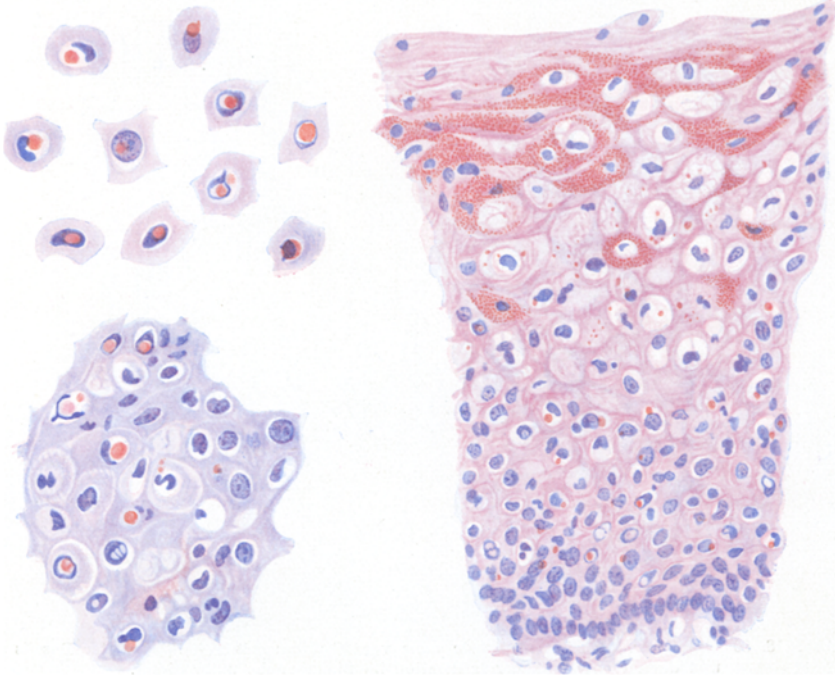


Abb. 19.

Abb. 20.

Abb. 19. 750fache Vergr. Gruppe von Stachelzellen und einzelne Stachelzellen, 7 mm entfernt vom Rand des Krebses. Die Zellen sind zum Teil unter Aufhellung des Protoplasmas gebläht, die Kerne zeigen als intra- und paranucleäre Einschlüsse leuchtend rot gefärbte, stark lichtbrechende Körnchen; wo die Körnchen eine gewisse Größe überschreiten, erscheinen die Kerne geschrumpft und dunkel, beinahe schwarz gefärbt.

Abb. 20. 600fache Vergr. Epithel 12 mm entfernt vom Rand des Krebses. In den tiefen Schichten der Stachelzellen leere Kernvakuolen und Kernvakuolen mit eingeschlossenen Körnchen. In den mittleren Schichten vorwiegend paranucleäre Körnchen, in den höheren retikulären Schichten enthalten viele Zellen unregelmäßig geformte rote Körnchen in größerer Anzahl im Protoplasma. Andere Zellen, die sich unter der Oberfläche zu einer schmalen Zelllage verdichten, zeigen das Protoplasma von einem gleich gefärbten, dichten, feinkörnigen Detritus ausgefüllt.

auf die Basalis folgenden Schichten Zellen, die neben dem Kern ein kleines, leuchtend rot gefärbtes Körnchen enthalten. Diese Körnchen liegen teils innerhalb der Kerne, teils neben diesen frei im Protoplasma. Die kleinsten zeigen etwa $\frac{1}{5}$ der Kerngröße, die größten sind ebenso groß oder etwas größer als der durch sie ein-

gedrückte und verkleinerte Kern. Die meisten liegen frei außerhalb des Kerns, der namentlich bei den kleineren seine Form bewahrt; die größeren drücken den Kern ein, so daß sie vielfach in Kernbuchten, manchmal auch zwischen Kernfortsätzen gelegen sind. Außer diesen extranucleär gelagerten Körnchen findet sich eine kleinere Anzahl solcher, die, allseitig vom Kern umschlossen, zweifellos intranucleär entstanden sind. Es erscheint bemerkenswert, daß die Kerne um oder neben solchen Körnchen dunkel gefärbt, kompakt, ungleichmäßig begrenzt, wie geschrumpft erscheinen. In den höheren Schichten finden sich im Netzwerk des Stratum granulosum einzelne Zellen und gegen die Oberfläche hin ganze Reihen von Zellen, die in dem Zellrahmen nicht die spärlichen und blaßgefärbten Fäden zeigen wie die anderen Zellen, sondern einen dichten, körnigen, stark lichtbrechenden Detritus, der die gleiche leuchtend rote Färbung wie die Körnchen zeigt. In anderen Zellen wiederum finden sich einzelne kleine, unregelmäßig begrenzte und geformte Körperchen und Körnchen, die an Lichtbrechung und Färbbarkeit den Elementen des Detritus der anderen Zellen vollkommen entsprechen. Es hat, was Färbbarkeit und Lichtbrechung betrifft, den Anschein, als würden die intra- und paranucleären Körnchen, der Detritus und die einzelnen Granula aus derselben Substanz bestehen (Abb. 19, 20.).

In anderen Fällen finden sich die Einschlüsse weniger stark gefärbt, doch wesentlich kleiner und in größerer Zahl. Als kennzeichnend für dieses Vorkommen sei der bereits beschriebene Fall Nr. 15 525 erwähnt. An jener Stelle des Scheidenteiles, die in Abb. 26 wiedergegeben ist, ist das gesunde Epithel, wo es an den Krebs angrenzt, durchsetzt von solchen Körnchen, die von ungleicher Größe und Färbbarkeit sind. Zahlreiche Zellen tragen ungefärbte, leere Vakuolen, in anderen ist der Inhalt der Vakuolen rötlich bis rot gefärbt. — Beim Durchmustern des Epithels mit der Immersion lassen sich nur verhältnismäßig wenige Zellen finden, die von Einschlüssen frei sind. Die Zahl der Vakuolen nimmt gegen den Krebs stark zu und setzt sich in gleicher Dichte und Häufigkeit im Krebs selbst fort; davon soll später noch die Rede sein.

Während es sich hier um gehäuftes Vorkommen unmittelbar am Krebs handelt, zeigen sich die Körnchen in anderen Fällen, wo sie ebenfalls in großer Zahl gruppenweise auftreten, durch eine mehr oder weniger ausgedehnte Strecke unveränderten Epithels vom Krebs getrennt. Als solcher Fall sei Nr. 15 592 angeführt:

Bei einem vorgeschrittenen, vorwiegend kleinzelligen Krebs von niedriger Gewebsreife (überwiegend kleine, runde, mäßig polymorphe Zellen mit ganz vereinzelt Riesenkernzellen bei dichtem, nur durch schmale Bindegewebssepten unterteiltem Aufbau), der das Portioepithel bis auf 2 mm unter dem Scheidengewölbe ersetzt, findet sich auf der vaginalen Seite des Fornixepithels gleich unter

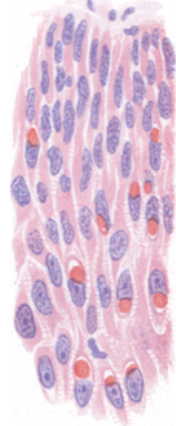


Abb. 21. 700fache Vergr. Basalis und angrenzende Stachelzellen aus dem Epithel der vaginalen Seite des Scheidengewölbes, etwa 1 mm unterhalb der Umbiegungsstelle: spindelige und ovale Zellkerne mit runden, paranucleär gelagerten, die Spitzen der Kerne ersetzenden, leuchtend roten Körnchen; die „Einschlüsse“ liegen teils am oberen, teils am unteren Kernpol.

der Umschlagstelle eine etwa 1 mm breite Epithelstelle, in der zahlreiche Zellen der durchwegs spindeligen Stachelzellenschicht paranucleäre, hellrot gefärbte Körnchen zeigen, die wie eine Fortsetzung des Kernes eine der beiden Kernspitzen ersetzen (Abb. 21). In den übrigen Teilen des Epithels fehlt dieses Vorkommen ganz.

In diesem Falle finden wir ein sonst unverändertes Epithel an *einer* Stelle, die normale Dicke bei regelmäßiger Anordnung der unveränderten Zellen zeigt, von paranuclearen Körnchen durchsetzt. In anderen Fällen wiederum treten die Körnchen in einem Epithel auf, das auch sonst weitgehend verändert ist.

Daß auch das Scheidenepithel die Fähigkeit hat, intra- und paranucleäre Einschlüsse in der Nähe eines Krebses auszubilden, beweist der nachfolgende Fall, der solche Einschlüsse und ihren Übergang zu amorphen Massen gleicher Art in den oberflächlichen Epithelschichten besonders schön und deutlich zeigt:

Nr. 16 890. Emilie S., 34 Jahre, verheiratet. Erste Menstruation mit 15 Jahren. Seither 2—3 Tage dauernd, alle 4 Wochen, mit Krämpfen verbunden, die nach der Verheiratung aufhören. Einige Male 3—4 Monate dauernde Amenorrhöen. Letzte regelmäßige Periode 1. X. 1925. 1 Geburt, keine Fehlgeburt. Seit 6 Wochen starker Ausfluß von üblem Geruch, Berührungsblutungen, starke Abmagerung (6 kg seit August).

Gynäkologischer Befund: Portio fast ganz frei, Gebärmutter beweglich, die hintere Scheidenwand in der oberen Hälfte von einer großen flachen Geschwulst eingenommen, die sich bis in den linken Fornix erstreckt. Bei der rectalen Untersuchung tastet man ein Infiltrat im rechten Parametrium resp. im pararectalen Gewebe. Links ein kleiner, anscheinend cystischer Adnextumor; verminderte Beweglichkeit der Schleimhaut im Rectum.

Carcinom der Scheide. Infiltration des rechten Parametriums, Adnextumor links.

Operation: Totalexstirpation durch Bauchschnitt am 22. X. 1925.

Makroskopischer Befund: Mittelgroße, kräftige Gebärmutter mit 10 cm langem Scheidenstück. Beide Adnexe von Verwachungssträngen eingehüllt; im linken Eierstock eine dünnwandige nußgroße Cyste. Cervicale und Korpusschleimhaut ohne besonderen Befund. Im rechten Scheidengewölbe ein 3—4 cm großes flaches, höckeriges und zerklüftetes Geschwür mit aufgeworfenen Rändern.

Histologischer Befund: Schnitt durch den unteren Rand des Scheidenkrebses. Das Carcinom zeigt breitere und schmalere, vielfach miteinander anastomosierende Balken aus vorwiegend runden oder ovalen kleinen Zellen mit blasigen, ungemein polymorphen Kernen. Das gesunde Epithel ist stark verdickt, namentlich gegen den Krebs zu, wo es kraterförmig gegen den vertieften Geschwürsgrund zu abbricht. Die Verdickung kommt dadurch zustande, daß sich auf die entzündlich veränderte Stachelzellenschicht ein breiter Saum netzartiger leerer Zellkammern mit dunklen, geschrumpften Kernen auflagert. In einem Epithelzapfen nahe dem Krebs fallen zahlreiche Zellen der Stachelzellenschicht dadurch auf, daß sie teils in, teils neben dem Kern gelegene, leuchtend rot gefärbte rundliche Körperchen einschließen. Diese Körnchen liegen in einer intra- oder paranucleären Vakuole; da die Vakuole weit größer als das Körnchen ist, ist zwischen Körnchen und Vakuole ein heller leerer Zwischenraum deutlich erkennbar. Einzelne Körnchen erweisen sich bei stärkster Vergrößerung als granuliert, so daß man den Eindruck hat, als wären sie aus kleineren stark lichtbrechenden Elementen zusammengesetzt. Gegen

die Oberfläche zu finden sich in den höheren Schichten, in denen durch Protoplasmaschwund die Zellen als mehr oder weniger helle Kammern erscheinen, neben den geschrumpften Zellkernen zahlreiche unregelmäßig gestaltete, ungleich große, leuchtend rot gefärbte Körperchen in den Zellkammern. Ihre Menge und Größe schwankt vom kleinsten, punktförmigen Stäubchen bis zu derben, grobkörnigen Massen, die die Zellkammer vollkommen ausfüllen. Es läßt sich unschwer durch Übergangsformen erweisen, daß die Kerneinschlüsse und die erwähnten amorphen Massen aus demselben Stoffe bestehen und daß sich mit dem Übergang von der tiefer gelegenen Stachelzelle zur oberflächlich gelegenen Zellkammer zugleich der Übergang von den runden Körnchen zu dem Detritus vollzieht. Unmittelbar nach dieser von Einschlüssen durchsetzten Epithelstelle ändert das Epithel in

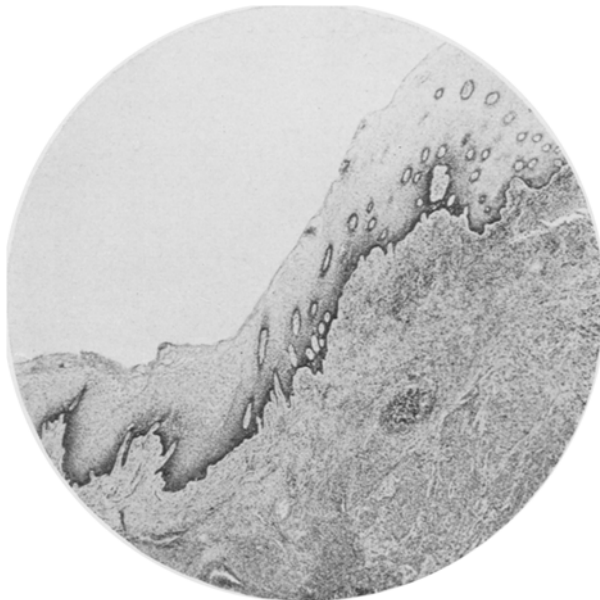


Abb. 22. 10fache Vergr. Krebsbelag am Rand des kraterförmig abfallenden Krebsgeschwürs.

seinen tiefen Schichten sein Aussehen. Die Basalzellen werden kürzer, plumper, stehen dichter gedrängt und auch die Stachelzellenschichte ist darin verändert, daß die Kerne größer, blasiger sind, dichter stehen und gegen den Carcinomkrater zu zunehmende Polymorphie zeigen. Namentlich die letzten unmittelbar an das Carcinom grenzenden Epithelzapfen geben mit dem Wechsel dunkler und heller Kerne ein ausgesprochen buntes Bild, die oberen retikulären Schichten setzen sich über diesen carcinomatösen Teil des Epithels ohne kenntliche Veränderung des Zellcharakters fort (Abb. 22, 23).

Die zahlreichen Übergänge zwischen leeren, blaß bis dunkel gefärbten Vakuolen bis zu den stark glänzenden Körnchen ebenso wie die Mannigfaltigkeit des Auftretens nach Häufigkeit und Größe, das Vorkommen vereinzelter, verstreuter und versprengter Hohlräume und Einschlüsse machen es schwer, eine genaue Einteilung dieser Befunde

nach dem klinischen Bild zu treffen und auf diese Weise eindeutig einen Zusammenhang zwischen ihrem Vorkommen und anderen Veränderungen aufzustellen. Um aber trotzdem einen Überblick zu gewinnen, ohne durch künstliche Einschachtelung den Tatsachen Gewalt anzutun und lose Zusammenhängendes in scheinbar streng abgegrenzte Gruppen einzuzwängen, habe ich den Ausweg gewählt, von jenen Fällen abzusehen, die nur leere, ungefärbte Vakuolen zeigen und jene Fälle, die deutlich gefärbte Körnchen enthalten, bei denen es sich also vermutlich nicht um eine bloße Exsudation, sondern um eine degenerative Ausscheidung eines deutlich färbbaren Körpers handelt, nach der Färbbarkeit dieses Körpers in 3 Gruppen eingeteilt; in Fälle mit starker, mit mittlerer, mit schwacher Färbbarkeit, und die Diagnosen dieser Fälle verglichen.

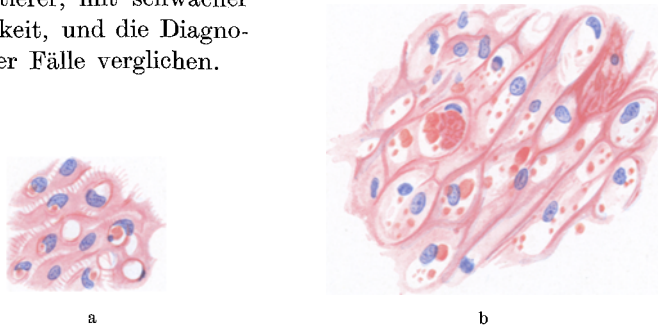


Abb. 23 a u. b. 500fache Vergr. Aus dem Epithel unmittelbar neben dem kurzen Krebsbelag am kraterförmigen Rand des Krebses. *a* = Aus der Stachelzellenschicht; Zellen mit paranucleären kleinen roten Körnchen. *b* = Aus den höheren retikulären Schichten, in der von geschrumpftem Protoplasma gebildeten Höhle liegt außer dem Zellkern Detritus in Form amorpher, verschieden großer, leuchtend rot gefärbter, stark lichtbrechender Körnchen und Bröckel. Rechts oben eine Zelle von der gleichen Masse vollkommen ausgefüllt.

Die Fälle mit schwacher Färbbarkeit geben wenig Aussicht zu einem eindeutigen Ergebnis zu führen, da sie sich häufig von den ungefärbten nur schwer abgrenzen lassen. Auch macht es den Eindruck, als ob ganz zarte, blasse Gerinnsel oft sehr schrumpfen, so daß sie leere Vakuolen vortäuschen. Deshalb soll von einem statistischen Vergleich der Fälle dieser Gruppe abgesehen werden.

Unter den Fällen mit mittlerer Färbung, es sind 10 an der Zahl, finden sich 5 Krebse, 1 Fall von Cervixpolyp, 1 cystische Erosion, 1 Retroversio mit Perimetritis und 2 Myome, eines davon mit Retroversio und Metrorrhagie, das andere mit einer cystischen Erosion. Unter den Fällen der ersten Gruppe mit stark gefärbten Einschlüssen, es sind 13, sind 6 Krebse, 2 Myome, davon eines mit eitrigem Cervicalkatarrh, der auf die Portio übergreift, 1 Cervixpolyp mit Myom, 1 Cervixpolyp mit cystischer Erosion, 1 cystische Erosion mit Myom, 1 cystische Erosion mit Pyosalpinx und eine ulceröse Erosion. Unter den eingangs erwähnten 8 Fällen verhältnismäßig junger Krebse findet sich einer (Nr. 15 525) mit zahlreichen, stark gefärbten Einschlüssen neben und im Krebs, einer (Nr. 16 688) mit zahlreichen Einschlüssen nahe vom Krebs, zwei (Nr. 15 303 und 16 429) mit blaßgefärbten Einschlüssen. Irgendwelche Beziehungen zum Alter oder der Zahl der durchgemachten Entbindungen haben sich nicht ergeben. Wenn diese Statistik auch eindeutige Schlüsse nicht zuläßt, so erweist sie doch, daß die Hälfte der Fälle, die mittel oder stark gefärbte Einschlüsse zeigen, Krebse sind. Freilich läßt sich anderer-

seits einwenden, daß die überwiegende Mehrzahl der Krebse gefärbte Einschlüsse im Nachbarepithel nicht aufweist; es wäre wohl möglich, daß auch in solchen Fällen Einschlüsse in dem anstoßenden Epithel bestanden haben, dieses aber durch den fortschreitenden Krebs zerstört worden ist. Es läßt sich daher das Auftreten der gefärbten Einschlüsse in keine feste Beziehung zum Stadium des Krebses bringen. Weder bei den jungen, noch bei den vorgeschrittenen Krebsen sind die Einschlüsse eine ständige Begleiterscheinung. In manchen Fällen, wo sie vereinzelt im sonst unveränderten Epithel auftreten (z. B. 12 677), macht es wohl den Eindruck, als wären sie Überbleibsel eines früheren gehäuften Vorkommens und als wären in fortschreitendem Maße die von dem degenerativen Prozeß befallenen Zellen durch gesunde ersetzt worden. Dafür spricht namentlich die pyknotische Schrumpfung der Kerne solcher Zellen, während die anderen umgebenden Zellen normal geformte und gefärbte Kerne besitzen.

Eine Zusammenfassung der Befunde in den 13 Frühfällen von Krebs zeigt die nachstehende Übersicht:

I. Nr. 15 165	Myom, Morcellement	Helle Vakuolen im Krebs, spärliche im benachbarten Epithel.
II. Nr. 15 525	Ausgedehnter oberflächl. Krebsbelag	Massenhaft helle Vakuolen im Krebs und im benachbarten Epithel.
III. Nr. 15 659	Polyp mit Krebszapfen, oberflächl. Krebsbelag	Massenhaft helle Vakuolen im Epithel.
IV. Nr. 15 899	Prolaps, beginnender oberflächlicher Krebs	Massenhaft Höhlungen im Epithel, hell bis blaßrot gefärbt.
V. Nr. 15 303	Beginnender oberflächlicher Krebs	Vollkommene Vakuolisierung des Epithels, in zahlreichen Vakuolen blaßes Gerinnsel.
VI. Nr. 16 429	Polyp mit Basaliom, oberflächlicher Krebsbelag	Massenhaft helle Vakuolen im Epithel.
VII. Nr. 16 669/53	Polyp mit mehreren oberflächlicher Krebszapfen, krebsiger Belag	Zahlreiche dunkel gefärbte intra- und paranucleäre Körnchen, vermischt mit hellen Vakuolen.
VIII. Nr. 16 688	Vielfache Myome, beginnender, oberflächl. Krebs	Zahlreiche dunkelrote, intra- und paranucleäre Körnchen und helle Vakuolen im nicht krebsigen Epithel.
IX. Nr. 16 803/50	Cervixpolyp, in die Scheide ragend, mit krebsiger Umwandlung des oberflächlichen Epithels	Vollkommene Vakuolisierung der Stachelzellenschicht, in ganz vereinzelter Vakuolen blaße Körnchen.
X. Nr. 16 911	Vorgeschrittener Krebs der Corpusschleimhaut	
XI. Nr. 16 812	Kopfgroßes, stielgedrehtes Fibrom des Eierstockes	Vereinzelte Kernvakuolen.
XII. Nr. 16 686	Vorgeschrittener Krebs d. Corpusschleimhaut	Zahlreiche Kernvakuolen, zum Teil mit blaßrotem Inhalt.
XIII. Nr. 17 276	Beiderseitiger Adnextumor	Zahlreiche Kernvakuolen, zum Teil mit blaßrotem Inhalt.

Es finden sich also in *allen* zur Beobachtung gelangten *Frühfällen* Vakuolen oder Einschlüsse in der Umgebung des Krebses, in 2 Fällen auch noch im Krebs selbst. Mit dem Fortschreiten des Krebses, namentlich mit dem Tieferdringen, verschwinden Hohlräume und Einschlüsse aus dem krebsigen Epithel. Es ist kaum ein Zufall, daß in jenen Fällen, in denen der Krebs noch oberflächlich als epithelialer Belag ohne Tiefenwachstum entwickelt ist, d. h. noch als ein oberflächlicher Belag in der Dicke und Abgrenzung des normalen Epithels, Vakuolen und Einschlüsse am deutlichsten und häufigsten auftreten, während schon die ersten kaum 1 mm in die Tiefe reichenden Zapfen nichts derartiges mehr zeigen.

Offenbar sind die beiden Formen an irgendwelche, nur an der Oberfläche zutreffenden Bedingungen geknüpft, die für die innerhalb der Spalten des Gewebes vordringenden Krebsteile nicht mehr bestehen. Sicherlich ist eine Reihe von 13 Fällen zu kurz um bindende Schlüsse aus ihr zu ziehen. Der Zufall, der einen Krebs in so frühem Zeitpunkt der histologischen Untersuchung zuführt, wie es vor allem bei den beiden Myomen Nr. 15 165 und 16 688 der Fall war, ist so selten, daß es langen Sammelns und genauen Durchsuchens bedürfen wird, um eine Anzahl von Krebsen der allerersten Zeit zusammen zu bringen, die berechtigen würde sichere Schlüsse zu ziehen. Immerhin ist es kaum ein Zufall, daß in keinem einzigen von den 8 Fällen Höhlungen oder Einschlüsse vollkommen fehlen; das spricht mit großer Wahrscheinlichkeit dafür, daß zwischen den beiden Vorgängen, Krebs einerseits, Vakuolen und Einschlüssen andererseits, ein naher Zusammenhang besteht. Es ist nicht ohne Belang, hier zu erwähnen, daß der früheste unter allen diesen Krebsen Nr. 16 688, durch die Annahme dieses Zusammenhanges, gefunden wurde: der Fall war als Myom erkannt und operiert worden und aus dem glatten, glänzend weißen, für das freie Auge vollkommen gesunden Scheidenteil nur aus Gründen der regelmäßigen Untersuchung, da jede Portio auf das Vorkommen von Vakuolen und Einschlüssen untersucht wurde, ein Stück herausgeschnitten und histologisch untersucht worden. Da sich nun in diesem Schnitt ausgedehnte Höhlungen und Einschlüsse fanden, wurden Schnitte aus verschiedenen Teilen der Portio angefertigt und untersucht und auf diese Weise in zwei derselben der beginnende Krebs gefunden.

Einigen Aufschluß über die Natur der eingeschlossenen Körnchen, bzw. des Ergebnisses der degenerativen Vakuolisierung kann die Färbung geben. Gemeinsam ist allen gefärbten Vakuolen und Einschlüssen die Färbbarkeit durch Eosin. Niemals nehmen sie auch nur im geringsten Hämalaun oder einen anderen alkalischen Kernfarbstoff an. Sie sind also von den Stoffen, die den Kern bilden und aufbauen, grundverschieden. Je konzentrierter der Inhalt der Vakuolen, desto stärker

lichtbrechend erscheint er, desto stärker nimmt er das Eosin an. In jenen Fällen, in denen der Inhalt durch stärkere Schrumpfung sich von der Wand abgelöst hat, so daß zwischen dem färbbaren Inhalt und der Höhlung ein mantelförmiger, leerer Raum entsteht, ergibt sich die stärkste Färbung.

Nach *van Gieson* gefärbt erscheinen die Körnchen blaß bis dunkelgelb, nur in einzelnen Fällen glaube ich einen leichten Stich ins Rötliche wahrgenommen zu haben. Nach der von *Unna* angegebenen Färbung mit Pikrinsäure-Fuchsin erscheinen sie ebenfalls gelblich, zuweilen mit einem Stich ins Rötliche.

Bei der Färbung mit Methylgrün-Pyronin nehmen die Körnchen eine blaße, gelbliche Färbung an, manchmal mit einem ganz leichten Stich ins rötliche, manchmal ins Bläuliche; diese Färbung entspricht so ziemlich der des Kernplasmas, so daß sich bei der Methylgrün-Pyroninfärbung die Einschlüsse von den Kernen nur durch den Mangel der tiefrot gefärbten Chromatinkörner unterscheiden. Dort wo die Kerne reich an Plasma und arm an Chromatin sind, heben sich die eingeschlossenen Körnchen deshalb schlecht von den Kernen ab. Es eignet sich daher die Färbung mit Methylgrün-Pyronin nicht gut, um die Einschlüsse aufzufinden, wenn sie nur spärlich auftreten.

Bei der Färbung nach *Giemsa-Romanowski*, gleichgültig welche Abart angewendet wird (am besten und bequemsten die von *Lindner* angegebene), erscheinen die Körnchen blaßrot; in überfärbten Schnitten heben sie sich deutlich, kräftig rot gefärbt von den bläulichen Kernen ab, soweit sie extranucleär gelagert sind. Die intranucleär gelagerten nehmen auch bei sehr langer Färbung nur wenig Farbstoff an. Nach *Mallory* gefärbt erscheinen die Körnchen grau, manchmal mit einem leicht rötlichen Stich, niemals bläulich oder gar blau. Bei Färbung mit Mucicarmin, selbst bei stundenlangem Überfärben bleiben sie negativ, d. h. mit der Kontrastfarbe gefärbt; weder der blaße Inhalt der Vakuolen noch die Körnchen nehmen irgendeine Schleimfärbung an.

Bei der Färbung mit Anilinwasser-Gentianaviolett nach *Gram-Weigert* erweisen sich die Körnchen wohl als gram-positiv, aber ihre Gramfestigkeit ist nur sehr gering und nur relativ; je nachdem man die Differenzierung länger fortsetzt und zu höheren Konzentrationen des Anilin im Anilinoxylol oder selbst zu reinem Anilin greift, entfärben sich die Körnchen und erscheinen dann im farbigen Schnitt im Tone der Kontrastfarbe. Aber auch diese relative Gramfestigkeit erreicht bei den verschiedenen Körnchen in ein und demselben Schnitt verschiedene Grade, so daß man bei mittlerer Färbungsdauer und sehr vorsichtiger Differenzierung in einem Präparat oft mannigfaltige Übergänge von schwarzen oder schwarzblauen, violetten bis zu ganz blaßrötlichen oder rötlichgrauen Körnchen finden kann. Wie bereits erwähnt, färben sich nach *van Gieson* und zwar gleichgültig, ob man die Originalvorschrift oder die Modifikation von *Weigert* oder *Unna* verwendet, die Körnchen ebenso wie die amorphen Schollen im Netzwerk der höheren Zellschichten gelb oder orange, manchmal mit einem Einschlag zum rötlichen.

Nach allen diesen Farbreaktionen müssen wir die Körnchen als epitheliales Hyalin oder, nach dem Vorschlage von *Klebs*, als Kolloid bezeichnen. Affinität zu sauren Farbstoffen und starke Lichtbrechung kennzeichnen das epitheliale Hyalin ebenso, wie seine Widerstandsfähigkeit gegen Säuren und Laugen: auch diese Widerstandsfähigkeit trifft zu. Stundenlanges Liegenlassen der Schnitte in 5 proz. Salzsäure oder 5 proz. Kalilauge ist nicht imstande, die Körnchen und die Schollen

aufzulösen und auch ihre Färbbarkeit ist nach einer solchen Vorbehandlung nur um ein geringes vermindert. Besonders aber kennzeichnet das Kolloid sein Verhalten gegenüber der van Giesonfärbung; *Lubarsch* hat dafür den treffenden Ausdruck „Launenhaftigkeit der Färbung“ geprägt und, ebenso wie *Kahlden*, darauf aufmerksam gemacht, daß auch das Kolloid im engeren Sinne des Wortes, das Sekretionsprodukt der Schilddrüse, sich nicht immer rein gelb oder orange färbt, sondern häufig eine deutliche Beimengung eines rötlichen Farbtones zeigt, ähnlich wie auch die Fibrinzylinder in der Niere oft Übergänge ihres ursprünglich gelben Farbtones in Rot zeigen. Nach der Einteilung von *Lubarsch*, der die Arbeiten von *Ernst* über Hyalin und Kolloid fortgesetzt und ausgebaut hat, haben wir 2 Arten von Hyalin zu unterscheiden:

1. sekretorisches und degeneratives, intracellulär gebildetes Hyalin;
2. extracellulär entstehendes Koagulationshyalin.

Die erste Gruppe zerfällt in zwei Untergruppen und zwar:

- a) Epitheliales,
- b) Konjunctivales.

Nach dieser Einteilung gehören die Einschußkörnchen in die Gruppe 1a) als durch Degeneration innerhalb der Epithelzelle gebildetes Hyalin bzw. Kolloid. Die Besonderheit dieser Befunde besteht darin, daß das Kolloid nicht im Protoplasma, sondern ursprünglich im Kern gebildet wird. Die Möglichkeit, daß Hyalin als Degenerationsprodukt des Kernes entsteht, hat *Unna* bisher abgelehnt, während sie von *Borst* zugegeben wird; er bildet auch in der „Klinik der bösartigen Geschwülste“ auf Tafel 4, Abb. 2, eine Geschwulstzelle mit hyalinen Einschlüssen im Kern ab.

In der Literatur der letzten Jahre habe ich nichts gefunden, was sich in Beziehung mit unseren Einschlüssen bringen ließe. Hingegen finden sich in den Arbeiten früherer Jahre, als man sich mit der Überprüfung der Einschußkörperchen vor allem bei Trachom und Pocken, beschäftigte, zahlreiche Angaben über paranucleäre Einschlüsse, hervorgerufen durch irgendwelche unspezifische Reize, die man auf das Epithel der Kaninchen- oder Taubencornea einwirken ließ. Das Mißtrauen, dem die Behauptung *Guarnieris* begegnete, daß die von ihm beschriebenen Körperchen im direkten Zusammenhang mit der Trachominfection ständen, drückt sich in der großen Zahl der verschiedenen Reizmittel aus, durch die man versucht hat ähnliche Befunde auf künstlichem Wege zu erzielen. So haben *Monti* Krotonöl und Osmiumsäure, *Pfeiffer* Silbernitrat und Glycerin, *Salmon* Cantharidin, *Ferroni* und *Massari* Tusche verwendet, ohne Erfolg; nur die beiden letzten Autoren geben an, daß es ihnen so gelungen ist, auf unspezifische Weise Einschußkörperchen hervorzurufen, die zwar formal gleich denen der Pocken sind, aber in weit geringerer Zahl auftreten und schließlich in unfärbbare Körnchen zerfallen. *Hückel*, *Wasilewski* u. a. versuchten und untersuchten den Erfolg bloß mechanischer Reizung ebenso wie später *Gins*. Bei solchen Versuchen nun, wie sie auch *Gorini* durchgeführt hat, finden sich manchmal, als Ausdruck der Gegenwehr der Zelle, erythrophile oder eosinophile paranucleäre Körnchen beschrieben; meist sind sie in Ausbuchtungen des Kernes gelegen. Eine gute Abbildung dieser Art findet sich bei *Hückel*

auf Taf. 2, Abb. 51; in einer schlanken zylindrischen Zelle zwei große erythrophile Kugeln, eine in einer Delle am peripheren Ende des Kernes, die andere neben dem basalen Ende des Kernes gelegen, aufgetreten in einer Hornhaut, die geritzt, aber nicht geimpft worden war. Weitere Befunde beschreibt *Hückel* an den Impfstellen der Hornhaut bei 4 Tauben als spärliche fuchsinophile Tröpfchen am Kernende der Epithelzellen. *Hückel* faßt auch die roten Gebilde, die sich bei Vaccine an der Peripherie der Impfstelle finden, unter Hinweis auf ähnliche Bildungen bei Reizzuständen der ungeimpften Hornhaut, als unspezifische Reaktionsprodukte des Cytoplasmas auf und führt sie ausschließlich auf eine Komponente zurück, die nicht der Vaccine allein eigentümlich ist. Er hebt hervor, daß sich diese roten, stark lichtbrechenden, neben dem Kern gelegenen Körnchen noch viel weiter vom Zentrum des Herdes entfernt finden können, als die blau gefärbten, spezifischen Körperchen. *Wasielewski* findet an keimfreien Impfstellen auf Serienschnitten 4—6 stark färbbare Körnchen, eine Anzahl, die nach 6 Stunden schon erreicht ist und auch nach 72 Stunden nicht steigt. Bei Impfung mit Maul- und Klauenseuche beschreibt er außer stark färbbaren Einschlüssen Vakuolen im Cytoplasma mit nicht oder sehr schwach färbbarem Inhalt.

Unter den verschiedenen Arten von filtrierbarem Virus, die bei Verimpfung in bestimmter Weise Einschlüsse hervorrufen und die vor allem von *Lipschütz* verglichen und beschrieben worden sind, findet sich keines, das Einschlüsse der beschriebenen Art hervorrufen würde. Es war naheliegend, die sogenannte Einschußblennorrhöe heranzuziehen und nach Beziehungen zwischen den beschriebenen Einschlüssen im Portioepithel und denen im Conjunctivalepithel der Neugeborenen zu suchen. Es sind aber für die Einschußblennorrhöe gesicherte Befunde im Portioepithel vorhanden, die morphologisch von unseren Körperchen durchaus verschieden sind. So hat *Lahm* Konglomerate rot gefärbter Körperchen beschrieben, die halbmondförmig auf den exzentrisch verschobenen Zellkernen der Epithelzellen aufliegen. Ähnliche Befunde stammen von *Heymann* und *Prowazek-Halberstätter*, während *Sussmann* über Fehlbefunde berichtet. Die positiven Befunde sind von unseren Befunden vollkommen verschieden. Es handelt sich immer um Massen feinsten Körnchen, die kappenförmig dem Zellkern angelagert sind, nicht um ein helles, stark lichtbrechendes größeres Körnchen, das den Kern einwölbt oder verdrängt. Auch der klinische Zusammenhang fehlt, da von keiner unserer Kranken die Geburt eines mit Einschußblennorrhöe behafteten Kindes in den Krankengeschichten verzeichnet ist.

Da die Verhältnisse in der Hornhaut nicht denen in der Portio gleich zu setzen sind, haben wir versucht, ob es gelingt, auf ähnliche Weise durch unspezifische Reizung des Portioepithels Vakuolen oder Einschlüsse künstlich hervorzurufen. Die bloße mechanische Reizung oder Verletzung des Epithels ist nicht imstande diese Gebilde hervorzubringen, sonst müßten wir sie öfter in jenen Fällen zu sehen bekommen, in denen sich nach vorangegangener Excision eines Polypen, nach Sondenuntersuchung einer Erosion und namentlich nach Anhaken der Portio mit einer Kugelzange die Notwendigkeit einer Uterusexstirpation ergibt. Wäre diese bloß mechanische Reizung des Epithels imstande Vakuolen oder Einschlüsse hervorzurufen, dann müßten sich in solchen Operationspräparaten Einschlüsse oder Vakuolen regelmäßig auffinden lassen und das ist nach den systematischen Untersuchungen an unserem Material nicht der Fall. In manchen dieser Fälle zeigten sich wohl Vakuolen

oder Einschlüsse, aber nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem mechanischen Eingriff und auch nicht in seiner unmittelbaren Nachbarschaft. Ein ursächlicher Zusammenhang ist nicht festzustellen. Wir haben deshalb versucht, ob durch unspezifische, chemische Reizung die Möglichkeit besteht Vakuolen oder Einschlüsse hervorzurufen. Zu diesem Zwecke wurde bei Frauen, die zur Uterusexstirpation bestimmt waren, die Portio vorsichtig und oberflächlich durch kurzes Andrücken eines mit schwacher Lauge oder Säure getränkten Wattebausches geätzt und zwar einen bis vier Tage vor der Operation. Eine längere Zwischenzeit zwischen Ätzung und Operation war aus klinischen Gründen nicht zu erreichen. Auch diese Versuche sind negativ ausgefallen. Vakuolenbildung ließ sich wohl in dem einen oder anderen Fall beobachten, aber nicht in direktem Zusammenhang mit der Einwirkung der Säure oder Lauge, da sich die Vakuolen ebensogut in dem benachbarten, nicht geätzten Epithel vorfanden. In einem einzigen Fall zeigten sich kleine, gut gefärbte Einschlüsse und zwar sowohl dort, wo das Portioepithel mit Lauge als auch dort, wo es mit Säure behandelt war, ebenso wie in den unbehandelten anstoßenden Epithelgebieten — also auch hier kein ursächlicher Zusammenhang.

Um weitere Anhaltspunkte über die pathognomonische Bedeutung der Vakuolen und Einschlüsse zu gewinnen, habe ich eine Anzahl von Fällen untersucht, die keinen besonderen krankhaften Vorgang im Bereiche des Collum uteri aufwiesen — soweit sich solche Fälle in einer Frauenklinik auffinden lassen. Ich habe in solchen Fällen zuweilen Vakuolen gefunden, vereinzelt oder in geringer Anzahl, nie aber Einschlüsse. In einer Reihe altersgeschrumpfter Uteri, die in der gleichen Absicht und zum gleichen Zweck untersucht wurden, fanden sich Vakuolen und Einschlüsse nur dort, wo, wie auch sonst, ein zweifellos feststellbarer pathologischer Prozeß am Collum die Ursache für eine Epithelveränderung bilden konnte. Weiterhin wurde eine Reihe von Uteri von Neugeborenen und von Kindern bis zur Geschlechtsreife histologisch untersucht. Unter diesen Fällen habe ich weder Einschlüsse, noch Vakuolen gefunden. Es geht daraus hervor, daß die Einschlüsse und Vakuolen Begleiterscheinungen pathologischer Prozesse, die sich im Collum uteri abspielen, sein dürften.

In einem Fall, in dem der wegen Krebsverdacht ausgeschnittene Randteil eines ziemlich tiefen Geschwüres an der Portio zwar kein Carcinom, aber Vakuolen in Menge und vereinzelte blaß gefärbte Einschlüsse zeigte, wurde bei einem zweiten Probeausschnitt die eine Hälfte des herausgeschnittenen Epithels zur histologischen Untersuchung verwendet, die andere steril in steriler Kochsalzlösung zerzupft, verrieben und emulgiert und einem Kaninchen nach der Technik, mit der auf Vaccine geprüft wird, auf die mehrfach geritzte Hornhaut aufgeträufelt. Trotzdem die histologische Untersuchung der zweiten Hälfte des excidierten Stückes wiederum zahlreiche Einschlüsse und Vakuolen zeigte, war der Erfolg auf der Cornea des

Kaninchens ein negativer. Die Ritzwunden heilten in 2 Tagen reaktionslos ab. Für weitere Tierversuche ergab sich leider keine Gelegenheit. Der Befund der Einschlüsse ist immerhin selten genug und irgendein mit freiem Auge feststellbares Symptom, das bei der klinischen Untersuchung gestatten würde auf das Vorhandensein von Einschlüssen zu schließen, war bis jetzt nicht aufzufinden. Auch sind die Einschlüsse meist nur auf kleine Teile des Epithels beschränkt, die auch am exstirpierten Uterus makroskopisch nicht kenntlich sind; es wäre also zwecklos, auf gut Glück Epithelteile neben Erosionen, Krebsen usw. zur Verimpfung zu benutzen. Die histologische Untersuchung des Epithels am exstirpierten Uterus, an verschiedenen Stellen und durch Gefrierschnitte um noch möglichst frisch überimpfen zu können, bietet im Vergleich zu ihrer Umständlichkeit doch nur eine geringe Wahrscheinlichkeit, namentlich wenn man erwägt, daß sich bei der Untersuchung selbst stark positiver Fälle gezeigt hat, daß in einer Schnittserie Einschlüsse, die sich in großer Zahl in einem Epithelzapfen finden, oft schon im 5. oder 6. Schnitt vollkommen verschwunden sind; nur der Zufall Einschlüsse in einer Probeexcision zu finden, verbunden mit der Möglichkeit eine 2. Excision anzuschließen, könnte, wenn auch die 2. Excision Einschlüsse enthält, gewisse Ausichten auf die Möglichkeit eines positiven Tierversuches bieten. Nach all diesem läßt sich vieles gegen, wenig für die Auffassung der Einschlüsse als Ergebnisse eines filtrierbaren Virus vorbringen; dafür spricht sowohl die morphologische Erscheinung sowie das typische, gehäufte Auftreten; aber die Versuche von *Hückel*, *Wasielewski* u. a., denen es gelungen ist, durch bloß mechanische oder chemische Reizung der Cornea erythrophile, paranucleäre Körnchen zu erzielen, beweisen, daß sich solche Erscheinungen auch ohne die Annahme eines spezifischen, filtrierbaren Erregers durch unspezifische, mechanische oder chemische Reizung erklären lassen, Reize, denen die Portio etwa bei Senkung des Uterus einerseits, bei Ausfluß oder durch Spülungen andererseits oft ausgesetzt ist. Allerdings fehlt dieser Nachweis für die intranucleären Einschlüsse. Gegen die Auffassung als Parasiten spricht das Fehlen einer spezifischen Krankheitserscheinung. Alle bis jetzt bekannten, von filtrierbarem Virus hervorgerufenen Zelleinschlüsse sind Begleiterscheinungen wohl charakterisierter, allgemeiner oder lokalisierter Krankheitsprozesse. Die von unseren Einschlüssen betroffenen Stellen des Portioepithels zeigen makroskopisch keine Veränderung, sie unterscheiden sich an Dicke, Konsistenz und Färbung in keiner Weise vom Nachbarepithel. Sieht man von dem Zusammenhang mit dem Carcinom, von dem später noch die Rede sein wird, ab, so müßte es sich um ein saprophytisches filtrierbares Virus handeln, eine Annahme, die nicht auszuschließen ist, für die wir aber bis heute weder einen Vergleichsfall noch einen Beweis haben.

Gegen die Auffassung als Parasiten spricht auch die deutliche acidophile Färbbarkeit der Einschlüsse, sowie ihr starkes Lichtbrechungsvermögen, das sich bei keinem anderen bis jetzt bekannten filtrierbaren Virus findet. Wir erwarten von Einschlüssen, die Erzeugnisse eines filtrierbaren Virus sind, acidophile oder eosinophile Färbung von stumpferer oder matterer Tönung, nicht die helle, glänzende Färbung, die viel eher homogenen Degenerationsprodukten wie Hyalin oder Kolloid eigen ist. Daß die großen, kreisrunden, leuchtend gefärbten Kugeln, die sich manchmal bei papillären Eierstockskrebsen im Protoplasma der Krebszellen finden, Ergebnisse einer Zelldegeneration und nicht eines filtrierbaren Virus sind, ist nicht fraglich; da sich aber von ihnen zu den intracellulären und intranucleären Körnchen Übergänge finden, indem sich die Entwicklung

von den intranucleären Körnchen zu den extracellulären Kugeln schrittweise verfolgen läßt, so muß man wohl auch die intranucleären Körnchen in derselben Weise deuten, wie die extracellulären großen Kugeln, als Degenerationsprodukte. Auch der Befund der amorphen, an Färbbarkeit und Lichtbrechung vollkommen gleichen Massen in den Zellen des

Nr.	Alter in Jahren	Diagnose	Zahl der Vakuolen	Färbbarkeit des Inhalts	Ausfluß
12 677	50	Ca. colli	++	+++	4 Wochen fleischwasserähnlich
15 208	48	Myom	+++	+	blutig
15 303	46	Ca. inc.	+++	+	blutig-wäßrig
15 255	39	Ca. colli, grav.	++	+	fleischwasserähnlich, übelriechend, reichlich
15 447	53	Ca. colli ad.	++	++	blutig, fleischwasserähnlich, in 4wöchigen Zwischenwäßrig-blutig [räumen
15 475	50	Ca. colli	+++	+++	
15 505	48	Myom	++	+++	
15 519	46	Cyst. Erosion, Tum. adn.	+	+++	
15 544	44	Myom	+++	+	
15 554	43	Cyst. Erosion, Pyosalp.	+++	+ bis ++	
15 566	42	Myom, Metrorrhagie Polyp	+++	+ bis ++	
15 592	39	Ca. colli	+++	+++	fleischwasserähnlich, andauernd
15 734	38	Polyp cerv.	+++	+	
15 737	48	Myom	+	+++	
15 755	45	Retrov. Perimetr.	+++	++	
16 385	47	Ca. colli	+++	+++	
16 414/29	42	Ca. inc.	+++	+	
16 434	45	Myom	++	++	
16 439	39	Ca. colli	+++	+++	blutig, gelblich, stark
16 464/96	51	Cyst. Erosion	+++	+ bis ++	
16 466	42	Cyst. Eros., Myom	+++	+ bis ++	seit der Geschlechtsreife weiß, in letzter Zeit gelb
16 493	43	Ulc. port. Erosion	+++	++ bis +++	
16 496	51	Ca. colli	+++	+++	
16 569	51	Ca. colli	+	++	
16 551	55	Ca. colli	++	+ bis ++	seit mehreren Jahren weißlich
16 555		Myom	++	++	
16 565	36	Ca. colli	+	++	seit 11 Jahren Ausfluß
16 688	56	Myom	+	+++	
16 694	52	Ca. cerv.	++	++	
16 697	50	Cyst. Erosion	+++	+ bis +++	
16 704	45	Cyst. Eros., Myom	+++	++ bis +++	

Stratum reticulare oberhalb solcher Zellen der Stachelzellenschicht, die Einschlüsse aufweisen, spricht dafür, daß es sich um ein amorphes Degenerationsprodukt des Kernplasmas handelt. Aus allen diesen Gründen möchte ich, solange nicht zwingende Beweise für die infektiöse Natur der Kerneinschlüsse vorliegen, sie als Ergebnis einer besonderen, den Kern betreffenden und vom Kern ihren Ausgangspunkt nehmenden, degenerativen Erkrankung der Zellen auffassen. Der Vorgang wäre der, daß im Kerne eine „Entmischung“ auftritt, wie es der Auffassung der älteren Pathologen entspricht, nur daß das Produkt der Entmischung nicht in Form feiner Tröpfchen im Kernplasma suspendiert bleibt, sondern in einen oder mehrere, größere Tropfen zusammenfließt; nach der modernen Auffassung, wie sie von *Unna* und *Schumacher* vertreten wird, wäre es eine Trennung der sonst im Kerneiweiß vermischten acidophilen, neutralen und alkaliphilen Eiweiße, der sog. „Stockwerke“, in dem Sinn, daß sich der acidophile Anteil aus dem Zusammenhang löst und örtlich trennt. *Kreibich* hat sich in einer Reihe von Untersuchungen über Kernabkömmlinge auf den Standpunkt gestellt, daß alle ungeformten Zellgranula, einschließlich des alkohollöslichen Myelins wie der alkohollöslichen Lipoide, Produkte des Kernes sind.

Die vorhergehende Tabelle gibt eine Übersicht über das Auftreten der Vakuolen und ihre Färbbarkeit in ihrem Verhältnis zum Alter der Patientinnen und zu den Erkrankungen. Auffallend ist das vorgerückte Alter; eine einzige Kranke ist 36 Jahre alt, die Mehrzahl an 50. Nur wenige Fälle sind ohne Anhaltspunkt für eine Reizwirkung auf die Portio. Die meisten zeigen Fluor, Erosionen oder Polypen.

Ein Degenerationsprodukt verwandter Art, das in ähnlicher Form auftritt, findet sich manchmal in lockerem, akut entzündlich infiltriertem Granulationsgewebe, die sogenannten *Russelschen* Körperchen; als Beispiel sei Nr. 16475 angeführt. Der Schnitt zeigt lockeres Granulationsgewebe; in einem zartfasrigen, weitmaschigen Gerüst verlaufen zahlreiche Capillaren, um die sich dichte Mäntel aus Plasmazellen lagern; auch die zwischenliegenden Teile sind von solchen Zellen durchsetzt. An der Oberfläche, wo das Epithel vollkommen fehlt, ist die Durchsetzung am dichtesten. Zwischen den Plasmazellen nun finden sich mit Eosin leuchtend rot gefärbte Kugeln von der Größe eines roten Blutkörperchens bis zur doppelten Größe einer Plasmazelle. Diese Kugeln lassen zum Teil einen feinen dunklen Randsaum mit einer strichförmigen Verdickung an einer Stelle erkennen; bei genauerer Untersuchung erweist sich der Saum als Rest des verdrängten Protoplasmas, die Verdickung als der abgeplattete auseinandergezogene Kern. Bei kleineren Kugeln ist die umgebende Zelle noch besser erhalten; und schließlich finden sich Übergänge bis zu normal großen Plasmazellen, die im Protoplasma ein rot gefärbtes Körnchen enthalten. Durch Wachstum des Körnchen und Dehnung der Zelle entstehen die großen Kugeln mit und zum Teil auch ohne Randsaum. Die Färbung und Form der Kugeln entspricht im Hämalaunschnitt vollkommen *Russelschen* Körperchen; nach *van Gieson* färben sie sich gelb bis braun, nach *Mallory* rötlich bis rot, nach *Lindner* kräftig rot. Wir haben es also mit einem im Protoplasma der Plasmazellen entstehenden Degenerationsprodukt zu tun, das seiner chemischen Beschaffenheit den erwähnten Kerneinschlüssen und derart

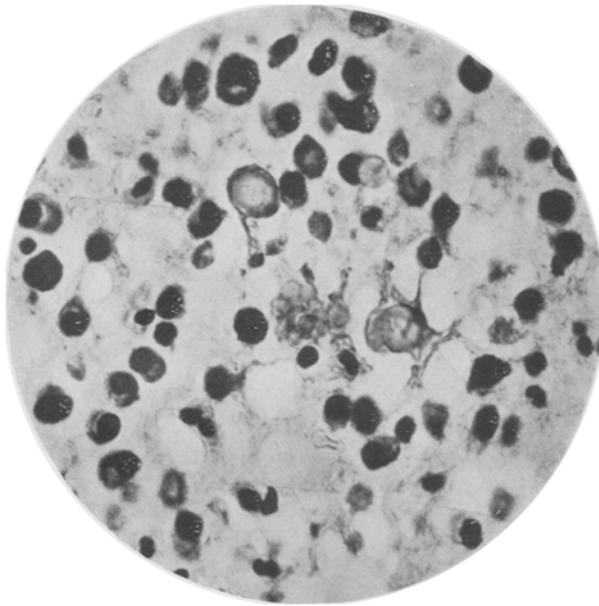


Abb. 24. 580fache Vergr. Granulationsgewebe mit zahlreichen Plasmazellen, die in ihrem Protoplasma helle Tröpfchen einschließen.

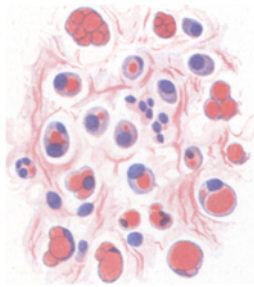


Abb. 25. 700fache Vergr. Granulationsgewebe aus dem Scheidenstumpf nach Uterusexstirpation. Kombinationsbild: die Plasmazellen zeigen im Protoplasma rote, tröpfchenförmige Einschlüsse, teilweise in der Mehrzahl, die, wenn sie größer werden, das Protoplasma ausdehnen und den Kern verdrängen und abplatteten. Das Endprodukt sind Haufen hellrot gefärbter Tröpfchen, bei denen das Protoplasma noch als schmaler Randsaum zu erkennen, der Kern aber gänzlich geschwunden ist.

dem Kolloid nahe stehen dürfte. Von den eosinophilen Körnchen in Epithelzellen unterscheidet es sich in erster Linie dadurch, daß es immer im Protoplasma, niemals im Kern entsteht (Abb. 24, 25).

Wie verhalten sich nun die Kernvakuolen einerseits, die Kerneinschlüsse andererseits zum Krebs? Hier, wie überhaupt bei der Frage der präcarcinomatösen Veränderungen stößt man immer wieder auf die Schwierigkeit, daß bei der histologischen Untersuchung jeder Fall nur in *einer* Phase zur Beobachtung kommt. Fortlaufende Excisionen, die uns über den Ablauf der vorbereiteten Stadien bis zum Ausbruch des Krebses unterrichten, stehen uns höchstens in jenen seltenen und beklagenswerten Fällen zur Verfügung, in denen der Pathologe bei wiederholten Excisionen aus einer verdächtigen Stelle die Diagnose Krebs wiederholt ablehnt, so lange, bis er bei der 3. oder 4. Excision vor einem vollkommen ausgebildeten, nunmehr schon tief eingedrungenen Krebs steht. Solche Fälle sind glücklicherweise

selten und betreffen fast immer nur Krebse der Scheide oder der äußeren Haut und zwar Krebse von höchster Gewebsreife. Für diese Art und ihre formale Genese gelten, zumindest was das histologische Bild der Krebsentstehung betrifft, offenkundig andere Gesetze als für die fast immer viel unreiferen Krebse des Portioepithels. Am Collumcarcinom haben wir kaum je Gelegenheit, zwei Stadien der Veränderung zu untersuchen, zumal nach den neuesten Forderungen Excision und Exstirpation in einem Akt erfolgen sollen. Es ist nun eine Frage, die sich nur bei Probeexcisionen einwandfrei beantworten läßt und nur bei negativ diagnostizierten, ob dem erhobenen Befund ein später sich entwickelnder Krebs entspricht oder nicht. Nun werden die Probeausschnitte bei verdächtigen Erosionen immer aus dem Randgebiete gemacht, demnach aus einer Stelle, an der das Epithel durch entzündlichen Zerfall schwer geschädigt ist und die Vakuolen oder Einschlüsse nur selten in charakteristischer Ausbildung und Erhaltung zeigt. Nur in einem einzigen Fall habe ich in dem ausgeschnittenen Stück vom Rand eines nachher als nicht krebsig erkannten Geschwürs massenhaft ungefärbte und blaß gefärbte Vakuolen gefunden. Es war das jener Fall, dessen zweite Excision zu der erfolglosen Verimpfung auf die Kaninchenhornhaut verwendet worden war. Der histologische Befund ergab wohl ein tief reichendes Geschwür mit verdickten Rändern, aber keinen für Krebs sprechenden Befund. Infolgedessen wurde die Patientin konservativ behandelt und nach Abheilung des Geschwürs entlassen. Es wäre ja möglich, daß bei dem auf wenige Epithelzapfen begrenzten Auftreten der Vakuolen gerade die präcanceröse Stelle des Epithels ausgeschnitten wurde. Wenn die Frau auch in der Zukunft, was nach dem bisherigen Verlauf wohl anzunehmen ist, krebsfrei bleiben sollte, wäre auch das kein Beweis gegen den Zusammenhang von Vakuolen und Carcinom.

Wenn wir „präcancerös“ im engeren Sinn unter strengerer Auffassung des Wortes gebrauchen, so dürfen wir damit nur ein Bild bezeichnen, dem die Kennzeichen des vollkommen ausgebildeten Krebses wohl fehlen, das aber zwangsläufig zu einem solchen führen muß. Abweichend ist die Bedeutung, in der *Ducrey* in einer umfassenden Arbeit über die präcancerösen Dermatosen diese Bezeichnung gebraucht: er spricht sie nur solchen (Haut)-veränderungen zu, die mit einer gewissen Häufigkeit in Krebs übergehen, aber nicht denen, welche immer und regelmäßig in bösartige Erkrankung ausgehen. Gebraucht man das Wort in diesem Sinn, dann wäre es außerhalb des Arbeitsgebietes der Dermatologie nur höchstens noch für das *Ulcus ventriculi* zu verwenden, und auch diesem Zusammenhang zwischen *Ulcus ventriculi* und Krebs ist in letzter Zeit *Sternberg* entgegengetreten; denn von welcher Erkrankung der Schilddrüse, der Bronchien, des Pankreas, der Portio uteri läßt sich sagen, daß sie „mit einer gewissen Häufigkeit“ zum Krebs führt?

Wenn wir ganz allgemein jeden Zustand als präcancerös bezeichnen, aus dem sich, sei es auch nur in einem kleinen Teil der Fälle ein Krebs entwickeln kann, dann wird das Geltungsbereich so weit und die Abgrenzung so locker, daß man dem Wort kaum irgendwelchen methodischen Wert zusprechen darf. Es gibt, zumindest für die Portio uteri, bzw. die Schleimhaut der Gebärmutter eine ganze Reihe entzündlicher oder hyperplastischer Zustände, aus denen sich Krebse entwickeln können, ja man kann sogar sagen, es gibt kaum eine Form, kaum einen Grad der Entzündung oder Hyperplasie, aus dem nicht schon einmal hat ein Krebs hervorgegangen ist. Je frühere Bilder der Krebsentwicklung zur Untersuchung gelangen, desto schwächer und uncharakteristischer finden wir oft die erwartete, vorbereitende Entzündung oder Hyperplasie ausgeprägt. Wollten wir wirklich alle diese Bilder als präcarcinomatös zusammenfassen, so würde der Begriff einen so weiten Umfang gewinnen, sein Inhalt würde so verschwommen werden, daß er uns bei der Beschreibung und Erklärung kaum mehr von Nutzen sein könnte. Wir müssen also dabei bleiben, die Benennung präcarcinomatös für solche Veränderungen aufzusparen, aus denen sich immer und zwangsläufig ein Krebs entwickelt. Einen Zustand, der die Bezeichnung in diesem Sinne verdienen würde, kennen wir aber bis heute, zumindest für das Plattenepithel der Portio, nicht.

Für das Plattenepithel im allgemeinen galt und gilt noch vielfach die sog. „Unruhe“ der Zellen bzw. der Kerne, als Vorstadium des Carcinoms, wobei man Unruhe als eine allmählich auftretende und sich verstärkende Atypie im Sinne von größerer Veränderlichkeit der Masse und der Färbbarkeit der Zellen und Kerne zu verstehen hat, eine Auffassung, die durch unsere Befunde keine Stütze erhält. Hier sei auf die Fälle Nr. 15 165 und 16886 hingewiesen, in dem das Epithel neben dem Carcinom keinerlei Abweichungen vom normalen aufweist (mit Ausnahme einiger spärlicher Vakuolen), vor allem nicht im Sinne der Atypie; ebensowenig findet sich diese Unruhe in den Fällen Nr. 15 410 oder 15 527, welche später erwähnt werden sollen.

Aber auch das Auftreten von Vakuolen oder Einschlüssen ist kein so ständiger oder gleichförmiger Befund, daß er berechtigen würde, dieses Vorkommen als präcarcinomatös zu bezeichnen. In einem Fall, in Nr. 15 303 finden wir die Vakuolen in stärkster Ausbildung, im anderen eben nur angedeutet und in sehr spärlicher Zahl, die geradezu verschwindet, im Vergleich zur schweren, durchgehenden Vakuolisierung des Epithels in manchen Fällen von Vorfall. Ähnlich steht es mit den Einschlüssen. Ihr Vorkommen in den Frühfällen von Krebsen ist nicht so stetig, daß wir eine ursächliche Verbindung herstellen könnten; andererseits finden wir sie bei vorgeschrittenen Krebsen so weit vom Krebs entfernt und unverändertes, d. h. von Einschlüssen freies Epithel in solcher

Ausdehnung zwischen den betroffenen Stellen und dem Carcinom, daß der unmittelbare Zusammenhang nicht gegeben erscheint. Und wenn wir die Einschlüsse schließlich im Epithel bei Myom oder Vorfall finden, so wäre die Annahme, daß sich in solchen Fällen ein Krebs entwickelt hätte, wenn der Uterus nicht exstirpiert worden wäre, nur dann von Wert, wenn sie noch durch andere gleichsinnige Befunde gestützt werden könnte. Da dies aber nicht der Fall ist, müssen wir uns mit der Wahrscheinlichkeit begnügen, die in dem hohen Prozentsatz gelegen ist, in dem Einschlüsse bzw. Vakuolen und Krebs zusammentreffen, und feststellen: weder Vakuolen noch Einschlüsse sind präcarcinomatöse Zustände in dem Sinn, daß sich aus ihnen immer und zwangsläufig ein Carcinom entwickeln müßte. Sie sind aber der Ausdruck einer schweren Kernschädigung im degenerativen Sinne, hervorgerufen durch eine äußere, von oben (Ausfluß), oder von unten (Stauung) an das Epithel herantretende Schädigung, abhängig von der Voraussetzung einer den Zellen selbst innewohnenden Anlage. Diese Entartung des Zellkernes, mit der noch keine Änderung in der Vermehrungsfähigkeit oder im Verhalten der Zellen gegeneinander sowie in ihrer räumlichen Anordnung verbunden ist, bietet oft die Grundlage für eine weit schwerere, die mit einer vollkommenen Umänderung des Wachstums und Stoffwechsels der Zelle verbunden ist, für die krebsige Entartung.

Andere, auffallende oder bezeichnende Befunde in der Umgebung junger Krebse als die Vakuolen und Einschlüsse habe ich nicht finden können, mit Ausnahme eines Vorkommens, das sich zwar nur selten und nur in der Nachbarschaft vorgeschrittener Krebse findet, aber doch so auffallend ist, daß er erwähnt zu werden verdient. Es ist das eine fleckweise auftretende Aufhellung und Vergrößerung der Zellen der Basalis, manchmal auch noch der unmittelbar an sie grenzenden ein oder zwei nächsten Reihen der Stachelzellenschicht; eine Aufhellung, die sich oft unter scharfer, übergangsloser Abgrenzung von den übrigen, normal geformten und gefärbten Zellen auf wenige Zapfen des Epithels beschränkt. Die Zellen sind größer, oft doppelt so groß als die angrenzenden, unveränderten Basalzellen, das Protoplasma nahezu ungefärbt, die Kerne in große helle Bläschen umgewandelt, in deren blassem Inhalt die schwarzen Chromatinkörnchen sich scharf abheben.

Solche Stellen finden sich in dem Fall Nr. 12 677; neben dem Rand des Krebses, durch eine schmale, vollkommen epithelfreie, dicht von Leucocyten durchsetzte Stelle von ihm getrennt, finden sich mehrere Zapfen nichtkrebsigen Epithels von normaler Dicke, jedoch etwas unregelmäßiger Abgrenzung, offenbar infolge der hochgradig entzündlichen Durchsetzung des Stromas. Diese Infiltration besteht fast ausschließlich aus Plasmazellen und ist so dicht, daß man den Eindruck eines homogenen Gewebes gewinnt, in dem die einzelnen Bindegewebsfasern kaum erkennbar sind. In diesen Zapfen fällt die Basalschicht durch die Helligkeit ihres Protoplasmas auf, das im Gegensatz zu dem tief violetten Ton, der in der Stachel-

zellenschicht vorherrscht, nur ganz blaß gefärbt, teilweise sogar ungefärbt erscheint; auch die Kerne sind im Gegensatz zu der sonst in der Basalis auftretenden dunklen Färbung weit blasser. Unmittelbar gegen das Stroma zu liegt ein schmaler blaßrot gefärbter, feinfaseriger Gewebstreifen, der das Epithel von dem dichten Infiltrat trennt¹⁾.

Auf diese Weise hebt sich die helle Basalis samt den ihr anliegenden hellen Streifen, bei den in Rede stehenden Epithelzapfen als lichter Saum zwischen der dunklen Stachelzellenschicht und dem dunklen entzündlichen Infiltrat ab.

Aber auch dieser Befund ist nicht an die Nachbarschaft eines Krebses gebunden; er findet sich auch bei entzündlichen Erosionen, die allerdings nach der geltenden Ansicht eine gewisse Neigung zur Krebsbildung haben.

Als Beispiel sei Fall Nr. 15 995 angeführt:

Nr. 15 995. Schnitt durch die Portio: Das Epithel grenzt sich nahezu geradlinig vom Bindegewebe ab, das nur in vereinzelten, ganz spärlichen Papillen in der Nähe des äußeren Muttermundes in das Epithel eindringt. Im ganzen Umfang der Portio ist die Stachelzellenschicht vollkommen von Kernvakuolen in den verschiedensten Größen durchsetzt, die, gegen das Scheidengewölbe zu, durchsichtig sind, gegen den äußeren Muttermund zu zum Teil blaßrot gefärbt, zum geringeren Teil kleine, etwas geschrumpfte, stark lichtbrechende, rote Einschlüsse enthalten. Das Plattenepithel wächst nahe dem inneren Muttermund in einige Cervixdrüsen hinein, die es zum größeren Teil auch ausfüllt. Etwas innerhalb des äußeren Muttermundes entspringt ein hanfkorngroßer, cystischer, von Plattenepithel überkleideter, stark entzündeter Polyp. Das dünne Epithel dieses Polypen zeigt ebenfalls an mehreren Stellen blaßrot gefärbte, paranucleäre Körnchen. Nahe von diesem Polypen, in der Nachbarschaft mehrerer, unter dem Plattenepithel verlaufender Cervixdrüsen, deren umgebendes Stroma dicht von Plasmazellen infiltriert ist, findet sich an einer Stelle des Epithels, die zahlreiche Einschlüsse enthält, ein vorspringender Epithelzapfen, der bei scharfer Begrenzung durch auffallend helle Färbung nicht nur des Protoplasmas, sondern der großen bläschenförmigen Kerne auffällt (Abb. 26). Die beiden nächsten peripherwärts gelegenen Epithelzapfen zeigen denselben Befund, doch ist er hier bloß auf wenige (4—5) Basalzellen beschränkt. Das Bindegewebe zeigt an dieser Stelle dichteste entzündliche Infiltration. Es handelt sich wohl auch hier um eine besondere Form des Ödems, dem das Epithel durch Stauung und Entzündung unterworfen ist; daher die Quellung und schwache Färbbarkeit der Zellen. Während aber sonst die Ödemflüssigkeit sich zwischen den Zellen oder höchstens im Protoplasma ansammelt, der Kern ungeschädigt bleibt und seine Form und Färbbarkeit bewahrt, handelt es sich hier um eine besondere Form des Ödems, in dem die

¹⁾ Es handelt sich hier wahrscheinlich um eine Verdickung jenes Gewebsteiles, den *Herzheimer* durch Behandlung von Schnitten mit Jod und Gerbsäure als Basalmembran in Form einer ziemlich derben, beinahe lichtbrechenden Linie zwischen Basalzellenschicht und bindegewebigen Stroma dargestellt hat. *Frieboes* hält diese subepitheliale „Basalmembran“ für eine verfilzte Faserschicht. Auch in dem vorerwähnten Fall Nr. 16 890 liegt zwischen Basalis und Stroma ein breiter, heller, weißer, feinfaseriger Streifen, der auf weite Strecken sich allen Biegungen und Krümmungen der Basalis anschließt und so dem Epithel folgt. Da er sich aber nach *van Gieson* leuchtend rot, nach *Mallory* stark blau färbt, handelt es sich um dem Stroma angehöriges kollagenes Bindegewebe, nicht um echte Epithelfasern oder sonstige dem Epithel angehörige Gewebelemente.

ganze Zelle gleichmäßig anschwillt, so daß auch der Kern von der Schädigung betroffen wird. Daß in einem Epithelzapfen einzelne Zellen von diesem Ödem betroffen worden, während die anstoßenden Zellen vollständig verschont bleiben, spricht wieder für die verschiedene Konstitution und Anlage räumlich verbundener Zellen.

Als Gegenbeispiel seien Fälle erwähnt, die zahlreiche Anzeichen aufweisen, die wir gewöhnlich mit Carcinom verbunden finden, ohne daß der entscheidende Schritt zur bösartigen Umwandlung bereits geschehen wäre: sie finden sich häufig an der Portio, wenn diese durch Vorfall oder durch Druck eines großen Myoms aus ihrer natürlichen Lage gebracht und dauernd unter Blut- und Lymphstauung gehalten

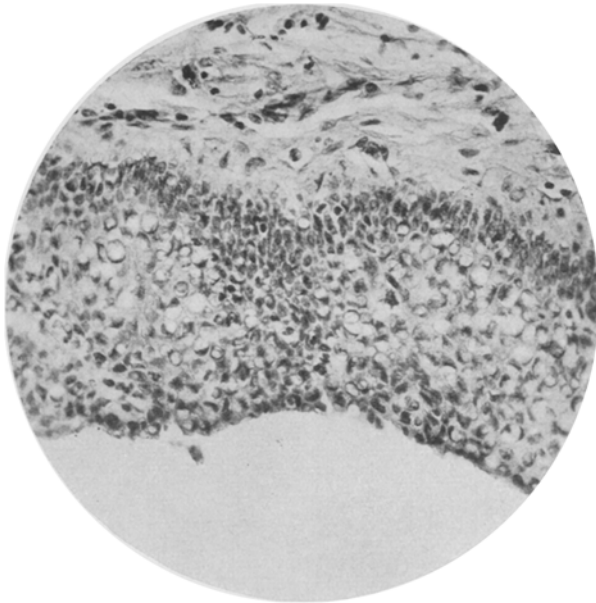


Abb. 26. 100fache Vergr. Portioepithel, zahlreiche Kernvakuolen in der Stachelzellenschicht.

wird, wobei das Epithel dauernd mechanisch durch den Druck infolge der abnormen Lage und chemisch durch pathologisches Cervicalsekret gereizt wird. Als Beispiel eines solchen Falles sei Nr. 15 773 angeführt:

Amputierte Portio bei einem jahrelang bestehenden Prolaps einer 69jährigen Frau. Radiäre Schnitte durch die amputierte Portio zeigen normales Epithel von normaler Dicke. Um den äußeren Muttermund erstreckt sich eine drüsige Erosion, deren Drüsen zum Teil noch unter das Plattenepithel zu liegen kommen, das in einige Drüsen nach Art des 3. Heilungsstadiums einwächst, indem es sich breit in die Mündungen einsenkt. Gegen die Erosion zu wird die Abgrenzung des Epithels gegen das Bindegewebe auffallend zackig, indem die Basalschicht in Form zahlreicher, kleiner, plumper Vorsprünge gegen das Epithel zu vordringt. Diese Vorsprünge bestehen nur aus wenigen Zellen und verschwinden in der Serie schon nach 3 oder 4 Schnitten. Neben ihnen finden sich aber auch große, plumpe,

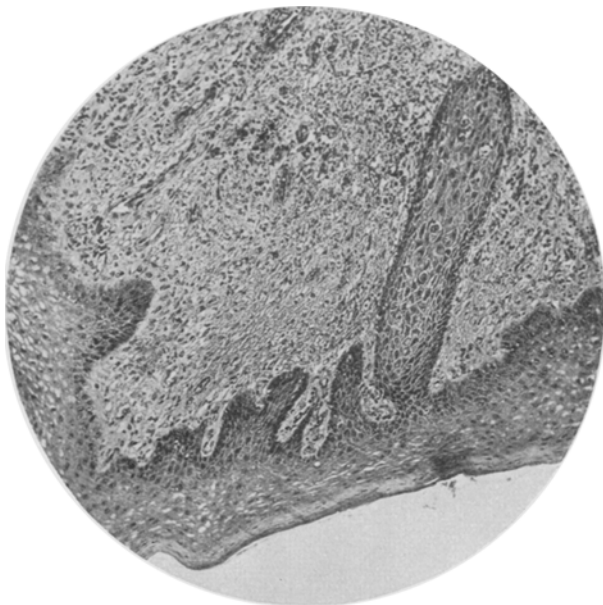


Abb. 27. 50fache Vergr. Portioamputation bei Vorfall. Links tief eindringenden Epithelzapfen mit einzelnen hyalinisierten Zellen im Innern; die dunkeln Zellen in der Basalis rechts sind zum Teil Mitosen.

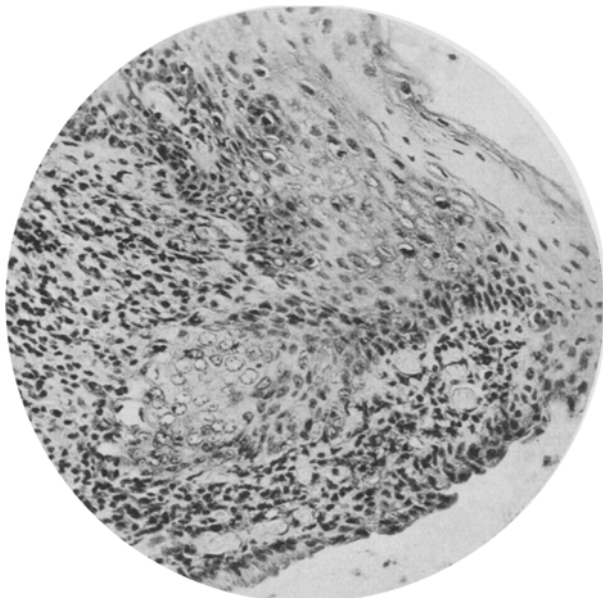


Abb. 28. 200fache Vergr. Portioamputation bei Vorfall. Epithelzapfen neben einer Cervixdrüse mit durch Ödem gequollenen, großen, blassen, hellen, bläschenförmigen Zellkernen. In der Stachelzellenschichte des Epithels daneben mehrere vakuolierte Kerne.

zylindrische Zapfen, 4—5 mal so lang als das Epithel dick ist, die sich auf der Serie durch 10—15 Schnitte verfolgen lassen, walzenförmige Gebilde mit stumpfem, abgerundetem Ende, die von einer schmalen, der Basalis entsprechenden Zellschicht begrenzt, in ihrem Inneren typische Stachelzellen enthalten. Im Innern eines solchen Zapfens sind zahlreiche Zellen in rote Kugeln mit kleinen, schwarzen, geschrumpften Kernen umgewandelt, das Ergebnis vollkommener Hyalinisierung des Protoplasmas unter Einschließung des Kernes, ein Vorgang, den *Unna* als typisch und charakteristisch für die hyaline Degeneration im carcinomatösen Epithel beschrieben hat; im normalen Epithel finden sich solche Bilder außerordentlich selten und nur vereinzelt. Ihr gehäuftes Auftreten in den vorspringenden Zapfen macht den Eindruck, als wäre hier eine für das Carcinom charakteristische Degenerationsform noch vor der Umwandlung in Carcinom vorweggenommen. An anderen Stellen zeigt sich die Basalschicht des Epithels stark aufgehellte, bei stärkerer Vergrößerung erweisen sich die einzelnen Zellen auf den doppelten bis dreifachen Durchmesser vergrößert, das Protoplasma nur ganz blaß gefärbt, der Kern groß, hell, kugelig gequollen, mit gut sichtbaren, spärlichen Chromatinkörnern. An solchen Stellen ist das Epithel vielfach sehr verschmälert; die Stachelzellenschicht besteht nur aus je 2—3 Zellagen, an die sich 1—2 Lagen flacher, dunkel gefärbter kernhaltiger Lamellen anschließen. In diesem Teil des Epithels finden sich auffallend zahlreiche Mitosen, oft 3—4 in einem Gesichtsfeld. Erwägt man, daß Mitosen normalerweise im Portioepithel selten nachweisbar sind, daß man sonst nur bei Schwangerschaft vereinzelt auffinden kann, so spricht der Befund so gehäufte Mitosen sicherlich für eine ungewöhnliche Vermehrung des Epithels. Dabei fehlt aber jede Atypie oder Vielgestaltigkeit der Zellen, die durchwegs normale Anordnung und Schichtung zeigen. Auch die entzündliche Reaktion, die wir bei den beginnenden Carcinomen in so charakteristischer Weise finden, fehlt hier, das Stroma ist, wie es beim Vorfalle selbstverständlich ist, stark ödematös, aber nur an der Erosionsstelle dicht entzündlich infiltriert. Diese entzündliche Infiltration verliert sich aber unter dem Epithel, so daß sie an manchen Stellen, an denen das Epithel zapfenartige Wucherung und zahlreiche Mitosen aufweist, vollkommen fehlt (Abb. 27, 28, 29).

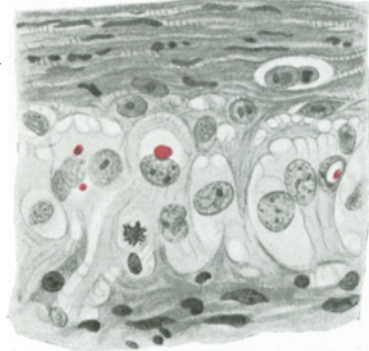


Abb. 29. 700fache Vergr. Das Epithel, obgleich stark verschmälert, zeigt doch eine deutlich erkennbare Stachelzellenschicht und oberflächlich verhornte Lamellen. Die Basalis ist durch Ödem, das die Kerne ebenso wie das Protoplasma betrifft, stark gequollen. In der Mitte eine Mitose: rechts zeigt ein Kern eine Vakuole, in der ein kleines rotes Körnchen liegt, links zwei Zellen mit paranucleären, hellrot gefärbten Körnchen.

Auffallend ist die Häufigkeit des Nebenbefundes: Myom in der Reihe der jungen Carcinome.

Frankl hat in einer erschöpfenden Untersuchung das Zusammenvorkommen und Interferenz von Myom und Carcinom behandelt¹⁾. Er findet, daß der Krebs im myomatösen Uterus häufiger ist als im nicht myomatösen, und daß dabei ein Überwiegen des Corpuscarcinoms gegenüber

¹⁾ Schon *Virchow* hat auf das häufige Zusammenvorkommen von Myom mit Collumcarcinom oder Ovarialeystom bzw. -carcinom hingewiesen.

dem Collumcarcinom nicht feststellbar ist, ein Ergebnis, das mit unseren Befunden vollkommen übereinstimmt. Die erhöhte Geschwulstbereitschaft solcher Frauen spielt bei solchem Zusammentreffen sicher eine große Rolle; außerdem aber ergibt sich aus den beschriebenen frühen Krebsen und den präcarcinomatösen Fällen, daß auch mechanische Umstände von entscheidender Bedeutung sind für die Schaffung von Epithelveränderungen, auf deren Boden sich später der Krebs entwickeln kann: durch dauernde Reizung des Epithels infolge Reibung an der Scheidenwand, wenn der Uterus durch das Myom hinuntergedrückt wird oder geneigt ist — und durch Stauung des Blutes und der Lymphe, da das Myom den Abfluß behindert. Es ist auffallend, einen wie hohen Anteil der beschriebenen jungen Krebse Fälle bilden, bei denen die Gebärmutter wegen Myom entfernt und der Krebs nur infolge der systematischen Untersuchung aller operierten Uteri gefunden worden ist; im Vergleich dazu ist der Anteil der wegen Vorfall, Adnexitumor, Perimetritis usw. entfernten Uteri an solchen, erst bei der histologischen Untersuchung entdeckten Krebsen gering. Dagegen ist ein Zusammenhang zwischen Erosion und Krebs, in dem Sinn, daß der Rand einer chronischen Erosion eine Vorzugsstelle für die Carcinombildung wäre, nicht festzustellen. Ich habe keinen Fall eines beginnenden Krebses neben einer Erosion gesehen, in dem sich mit Sicherheit hätte sagen lassen, daß die Erosion das primäre, und das Carcinom nachträglich auf Grund des Reizes der Erosion entstanden wäre; im Gegenteil, alle jungen Carcinome zeigen intaktes Epithel, das sich ohne Desquamation oder Defekt in Krebs umwandelt. Wo sich Erosion und Carcinom nebeneinander finden, ist das Carcinom immer schon in einem vorgeschrittenen Stadium und die Erosion die Folge einer Abschilferung des oft vereiterten Epithels über dem durch den Reiz des vordringenden und einwuchernden Krebses entzündeten Stroma.

Auch die vielverbreitete Ansicht, daß der Plattenepithelkrebs der Portio besonders häufig von Plattenepithelinseln ausgeht, die im Verlauf der fetalen Entwicklung oder während einer Erosionsheilung zwischen das Zylinderepithel der Portio eingeschlossen werden und so an einer Stelle liegen bleiben, wo ihnen nicht angemessene Lebensbedingungen als ständiger Reiz auf sie wirken, — auch diese Theorie habe ich durch keinen Fall belegen und beweisen können. Der Krebs geht in den untersuchten Frühfällen wohl vom äußeren Muttermund aus, aber nicht von abgesprengten und eingewachsenen Teilen des Plattenepithels, sondern von seinem, an das Zylinderepithel anstoßenden, am zentralsten gelegenen, oberflächlichen Anteil. Auch irgendwelche ausschlaggebende Veränderungen des Bindegewebes waren histologisch nicht festzustellen; die entzündliche Veränderung ist oft, gerade bei jungen Fällen, sehr gering und anscheinend sekundär. Das charakteristische helle, gequollene

„Carcinombindegewebe“ das die Zapfen vorgeschrittener Carcinome umgibt, war in den Frühfällen höchstens angedeutet, so wie es auch unter den später zu besprechenden krebsigen Belägen nur selten, und auch dann nur in geringem Ausmaß entwickelt ist.

Die Frage nach der Art des Überganges vom gesunden Epithel zum Krebs, besser gesagt, vom nichtcarcinomatösen zum carcinomatösen Epithel kann nicht aufgeklärt werden, ehe eine andere, ihr vorangestellte befriedigend beantwortet ist; die Frage; unter welchen Umständen dürfen wir ein Epithel als carcinomatös bezeichnen? — aber hier stoßen wir auf die Schwierigkeit, bestimmte Kennzeichen, die die Genauigkeit und Schärfe einer Definition erreichen, für das geschwulstmäßige Wachstum und im besonderen für das bösartige, geschwulstmäßige Wachstum aufzustellen. Die Schwierigkeiten, denen wir bei dieser Frage begegnen, sind überaus groß und seit die Geschwulstlehre mit den Methoden der pathologischen Anatomie und der pathologischen Histologie betrieben wird, haben verschiedene Erklärungen einander abgelöst, ohne daß eine die anderen verdrängen und sich endgültig hätte behaupten können. In der letzten zusammenfassenden Darstellung des heutigen Standes unseres Wissens von den malignen Geschwülsten stellt *Sternberg* die bis heute ungelöste Frage nach einer Definition des geschwulstmäßigen Wachstums an die Spitze und betont, daß wir auch heute in diesem Punkt noch nicht weitergekommen sind, als *Virchow*, der gesagt hat: „Wollte man auch jemand auf das Blut pressen, daß er sagen sollte, was Geschwülste eigentlich seien, so glaube ich nicht, daß man irgendeinen lebenden Menschen finden würde, der in der Lage wäre, dies sagen zu können. Es ist sehr wichtig, von vornherein festzustellen, daß Geschwülste nicht eine ihrer Natur und ihrem Wesen nach abgegrenzte Gruppe von Dingen sind, sondern daß man sie abgegrenzt einfach nach dem praktischen Bedürfnis, nach der durch die jeweilige Lage der angewendeten Wissenschaft gebotenen Zweckmäßigkeit. Es liegt daher sehr wesentlich in der Hand des einzelnen, ob er ein gewisses Ding als eine Geschwulst anerkennen oder es aus diesem Gebiet hinauswerfen will. Der Sprachgebrauch allein, die Tradition ist nicht entscheidend.“

Trotzdem wir also einer wissenschaftlichen Begriffsbestimmung des carcinomatösen Wachstums entbehren, arbeiten wir praktisch mit dem Begriff des Krebses stündlich und täglich, ohne daß uns der Mangel einer klaren Definition oft störend zum Bewußtsein käme. Auf Grund des großen empirischen Materials hat der Begriff des Carcinoms eine, wenn auch nur erfahrungs- und nicht definitionsgemäße Abgrenzung erfahren, die uns gestattet, mit ihm in einer Weise zu arbeiten, die sich für praktische Zwecke als durchaus befriedigend und schließlich auch im wissenschaftlichen Sinn als tragfähig genug erwiesen hat um die Entwicklung der Lehre vom Krebs zu einem wichtigen Zweig der pathologischen

Forschung zu gestatten. Wenn wir auch keine Definition des Carcinoms haben, so haben wir doch eine gut ausgearbeitete Lehre vom Carcinom und können den Begriff des Carcinoms auch ohne scharfe Umschreibung in befriedigender Weise verwenden. Da aber dieser Begriff nicht genetisch von entstehenden Krebsen abgeleitet werde, sondern auf den Erfahrungen beruht, die Kliniker und Pathologen an vorgeschrittenen, unzweifelhaften Fällen gewonnen haben, ist es für die histologische Feststellung zweifelhafter Frühstadien besser von solchen typischen und vollkommen entwickelten Fällen auszugehen, aus deren klinischem und pathologisch-anatomischem Bild der Begriff des Krebses in synthetischer Weise entstanden ist. Epitheliale Geschwülste von invasivem und zerstörendem Wachstum, mit späterer Ausbreitung auf dem Lymph- oder Blutweg nennen wir Krebse und zwar auch vor dem Stadium der Metastasierung; das durchsetzende, zerstörende Wachstum genügt für die Erkennung und Benennung. Erfahrungsgemäß wissen wir, daß solche Geschwülste aus atypischen Zellen aufgebaut sind, die, auch wenn sie durch weitgehende Differenzierung eine hohe Gewebsreife erlangen, an Größe, Form und Färbbarkeit der Zellen, speziell der Zellkerne, eine weit größere Variationsbreite aufweisen, als das normale Epithel. Wir haben auf diese Weise drei Kennzeichen gewonnen; Zellatypie, invasives Wachstum und Metastasierung. Auf die Metastasierung können wir bei der Diagnose leicht verzichten; wir wissen, daß sie ein Zeichen des vorgeschrittenen Stadiums ist und daß eine bösartige Geschwulst nicht erst dann bösartig wird, wenn sie sich auf metastatischem Wege ausbreitet, sondern, daß diese Art der Ausbreitung eine manchmal sehr spät einsetzende Folge ihres von Anfang an innewohnenden, bösartigen Wachstumstriebes ist. Schwieriger ist die Wertung der beiden anderen Merkmale: Atypie und invasives Wachstum. Die Frage, ob das erste oder zweite Merkmal das Wesentliche und Entscheidende ist, haben verschiedene Pathologen in verschiedener Weise beantwortet, und die verschiedenen Meinungen in dieser Frage sind in letzter Linie vielfach die Ursache für die verschiedenen Auffassung des Krebsproblems auf theoretischem Gebiet. Praktisch haben diese Verschiedenheiten die größte Bedeutung für die Frühdiagnose des Krebses, vor allem in der Gynäkologie. Der Obduzent, der die Ausbreitung eines verdächtigen Geschwüres mit dem freien Auge und unter dem Mikroskop nach allen Richtungen untersuchen kann, ist vor eine weit leichtere Aufgabe gestellt, als der Pathologe, dem kein anderes Untersuchungsmaterial zur Hand ist, als eine wenige Millimeter breite und tiefe Excision oder einige wenige Gewebsbröckel von einer Ausschabung. Auf die topographischen Beziehungen des untersuchten Gewebes muß er fast immer verzichten und seine Diagnose auf die morphologische Beschaffenheit und nicht auf die Lokalisation der verdächtigen Zellen stützen. Dazu

kommt noch eine eigene Schwierigkeit, die in dem besonderen Bau des Scheidenteiles der Gebärmutter gelegen ist; daß es im Bereich desselben ein nichtkrebsiges Eindringen des Epithels in die Tiefe gibt, in Form des von *Robert Mayer* und *Frankl* beschriebenen dritten Stadiums der Erosionsheilung, bei dem wir Epithel in Strängen und Massen mehr oder weniger tief unter der Oberfläche antreffen. Durch dieses Vorkommen wird die Schwierigkeit gerade die Anfangsstadien der Krebse zu erkennen vergrößert; und doch sind Frühfälle die wichtigsten, da sie die größte Wahrscheinlichkeit geben bei rechtzeitiger und richtiger Erkennung dauernd geheilt zu werden. *Rob. Meyer* hat in seinen ausführlichen Arbeiten über Erosion und Krebs oft auf diese Schwierigkeit aufmerksam gemacht und sich auf den Standpunkt gestellt, daß sie nur durch genaue, Jahre hindurch fortgesetzte klinische Beobachtung und Überwachung zweifelhafter Fälle überwunden werden kann. Neben diesem, endgültig wohl allein entscheidenden Erfahrungsweg ergibt sich wohl noch eine zweite Möglichkeit: rückschreitend von vorgeschrittenen, gesicherten Fällen zu beginnenden, zweifelhaften, zu einer schärferen Abgrenzung dieser Frühfälle zu gelangen. Invasion und Atypie sehen wir bei vorgeschrittenen Fällen beide deutlich, wenn auch verschieden stark ausgeprägt. Es ergibt sich nun die Frage, ob sich bei der Entstehung des Krebses diese beiden Veränderungen gleichzeitig oder nacheinander ausbilden und wenn das zweite der Fall ist, in welcher Reihenfolge. Die Beantwortung dieser Frage hat *Ribbert*, dessen Auffassung Jahre hindurch Richtung gebend für die pathologische Forschung war, dahin gegeben, daß bei der Entstehung des Krebses zuerst Teile des Epithels in die Tiefe verlagert werden und daß sich dann diese verlagerten oder sogar abgetrennten Epithelien durch Zellatypie in Carcinom umwandeln. Vom histologisch-diagnostischen Standpunkt macht es keinen wesentlichen Unterschied aus, daß er die Verlagerung in die Tiefe nicht als selbständigen Wachstumsvorgang, sondern als eine Abschnürung durch vorwucherndes Bindegewebe angesehen hat. Wenn die *Ribbertsche* Auffassung zutreffend ist, so müssen wir in unseren Fällen bei beginnenden Krebsen in die Tiefe verlagertes Epithel finden, in dem sich an einer Stelle die besondere Zellatypie ausbilden beginnt. Solche Fälle müßten um so häufiger vorkommen und müßten um so leichter festzustellen sein, als wir oft bei heilenden und geheilten Erosionen Plattenepithel in die Tiefe verlagert entweder noch im Zusammenhang oder vollkommen abgetrennt von der Oberfläche vorfinden; es wäre bei der Häufigkeit solcher Befunde reichlich Gelegenheit geboten, dieses Bild der Entwicklung festzustellen. Trotzdem ist ein solches Vorkommen nicht beschrieben und auch in unseren Fällen nicht nachweisbar, während andererseits das Bild beginnender bösartiger Umwandlung im oberflächlichen Epithelbelag eines Cystoma papilliferum des Eierstockes

oder eines Polypen der Blase, kenntlich durch Zellatypie an einer einzelnen Stelle, schon wiederholt zur Beobachtung gelangt ist. Auch bei experimenteller Versenkung von Epithelstücken in die Tiefe (*Manasse* an der Hundehaut, *Kaufmann* am Hahnenkamm: Enkatarrhaphie) ist nie ein Krebs beobachtet worden. Es kann also für die Portio die *Ribbert*-sche Vorstellung nicht zutreffend sein: das Carcinom entwickelt sich nie durch primäre Verlagerung in die Tiefe und sekundäre Atypie; hingegen läßt sich aber der umgekehrte Weg, daß bei fortschreitender Zellatypie unter Abänderung der normalen Abgrenzung vom Stroma unter Bildung besonders geformter Zapfen das Epithel schließlich in das Stroma einwächst, oft und leicht nachweisen. Untersuchen wir Fälle wie Nr. 15 525, so sehen wir, daß das Epithel auf größeren oder kleineren Strecken der Oberfläche vollkommen jenen Zellcharakter zeigt, den wir bei den Zapfen des vorgeschrittenen Krebses in der Tiefe des Stromas anzutreffen gewohnt sind. An einer oder mehreren Stellen wächst dann einer der unregelmäßigen und abweichend geformten Epithelzapfen tiefer und dringt auf diese Weise in das Stroma ein. Ein Unterschied im Zellcharakter zwischen dem oberflächlichen atypischen Epithel und dem eindringenden Zapfen ist nicht festzustellen. Wenn auch vielfach die Atypie mit dem Fortschreiten in die Tiefe zunimmt, Riesenkerne auftreten, die Schichtung eine unregelmäßigere wird — diese Umwandlung vollzieht sich in allen Fällen allmählich und bleibt immer auf Gradunterschiede beschränkt ohne jemals Wesensänderungen zu ergeben. Nie läßt sich ein wesentlicher, durchgreifender Unterschied und damit eine deutliche Abgrenzung zwischen dem eindringenden und dem oberflächlichen Epithel feststellen. Es ist dasselbe Epithel, das die Oberfläche bekleidet und das dann ohne Änderung seines Zelltypus in die Tiefe dringt. Wenn wir nun das eindringende Epithel als krebsig bezeichnen, so müssen wir dem oberflächlichen Epithel, das dem in die Tiefe vordringenden Epithel morphologisch vollkommen gleichsteht und ohne kenntliche Abgrenzung in dieses übergeht, denselben krebsigen Charakter zuerkennen und zwar auch dann, wenn wir die histologische Untersuchung zu einem Zeitpunkt vornehmen, in dem es noch nicht zum Eindringen in die Tiefe gekommen ist. So wenig wir berechtigt sind, zwischen einem metastasierenden und einem nicht oder besser noch nicht metastasierenden Krebs einen scharfen Unterschied zu machen und den nicht metastasierenden grundsätzlich vom metastasierenden abzutrennen, so wenig dürfen wir einen Fall, in dem das atypische Epithel noch nicht in die Tiefe gedrungen ist, grundsätzlich von einem bereits invasiv wachsenden Krebs abtrennen. Es handelt sich in beiden Fällen um eine weitere Entwicklung der bösartigen Geschwulst, deren Eintreten sicher von zeitlichen, wahrscheinlich aber auch von anderen, nicht im entarteten Epithel

selbst gelegenen Umständen abhängt. Der Zeitpunkt, wann das Tiefenwachstum einsetzt, kann wechseln, die Zwischenzeit, die zwischen der Ausbildung der Atypie und dem Eindringen in das Bindegewebe verstreicht, mag sich in einem Falle auf wenige Tage oder Wochen, im anderen auf mehrere Jahre erstrecken; da das Einwachsen erfolgt, ohne daß sich der Zellcharakter des oberflächlichen Epithels ändert, müssen wir diesem oberflächlichen, atypischen Epithel die gleiche pathologische Stellung und den gleichen Namen zubilligen, gleichgültig, ob es zu einem invasiven Wachstum kommt und wann.

Entgegen der von *Ribbert* vertretenen Ansicht ist das Entscheidende die Entartung des Epithels, nicht die Verlagerung in die Tiefe. Dieser Standpunkt hat sich auch in der neueren Literatur immer mehr Geltung verschafft; in letzter Zeit hat ihn auch *Lauche* in seiner umfassenden Untersuchung über Epithelheterotopien eingenommen: die Atypie der epithelialen Bildungen scheint das wesentliche Moment zu sein, während die heterotope Lage an sich nicht so sehr von Bedeutung ist, wie man früher geglaubt hat.

Es ist das große Verdienst von *Kermauner* und *Schottländer*, als erste auf diese Form des oberflächlichen Carcinoms aufmerksam gemacht und sie genau beschrieben zu haben und zwar unter dem Namen der carcinomatösen Beläge. Sie haben bei vorgeschrittenen Krebsen angrenzend an das in die Tiefe dringende Carcinom oberflächlich gelegene Epithelstrecken von typisch carcinomatösem Zellcharakter beschrieben und diese so veränderten Epithelien in den Tumor einbezogen und ausdrücklich als zum Krebs gehörend beschrieben. Die Frage, ob es sich um Ausläufer des Carcinoms handelt, die sich an der Oberfläche ausbreiten oder ob das Carcinom oberflächlich entstanden und sich dann in die Tiefe gesenkt hat, ist offengelassen, der carcinomatöse Charakter des Epithels aber betont und festgehalten. Hätte diese Beobachtung in der Folgezeit die gebührende Würdigung gefunden, so wäre es nicht zur Aufstellung und Abgrenzung eines Krankheitsbildes gekommen, das, seitdem es *Bowen* beschrieben hat, in der Dermatohistologie eine viel umstrittene Rolle spielt, der sog. *Bowen* sche Erkrankung¹⁾.

¹⁾ Grütz beschreibt den Fall eines 68jährigen Kaufmanns mit einer Bowen-schen Dermatose am rechten Stirnbeinhöcker mit dreifach verschiedenen histologischen Befunden nebeneinander: uncharakteristische Akanthome mit ganz geringen Andeutungen von pathologischem Zellwachstum, völlig ausgebildete Erscheinung der präcancerösen Dermatose und einsetzende carcinomatöse Entartung und bemerkt hierzu: „die Erscheinung, daß die präcancerösen Veränderungen und das vollentwickelte Carcinom sich gleichzeitig nebeneinander finden können, wirft Licht auf die Meinungsverschiedenheiten, die in der Literatur vielfach über die Auffassung offenbar ähnlicher Befunde herrschen.“ *Kermauner* und *Schottländer* haben aber bereits in ihrem 1912 erschienen Werk über das Uteruscarcinom Fälle (Nr. 5, 53, 55, 63, 81) beschrieben, in denen sich typisch in die

Die Abbildungen von *Bowenschen* Dermatosen, die z. B. *Grütz* oder *Bowen* selbst bringen, wie auch die ursprüngliche histologische Definition und Beschreibung der Erkrankung ergeben atypisches Epithel, oberflächlich gelegen, ohne Tiefenwachstum; die Atypie definitionsgemäß der beim Hautkrebs beobachteten entsprechend. Tatsächlich findet sich auch in den Krankengeschichten einzelner Fälle die Umwandlung einer solchen Dermatose durch Tiefenwachstum in einen echten Krebs beschrieben. Aus diesem Grunde wird die Erkrankung als präcarcinomatos bezeichnet.

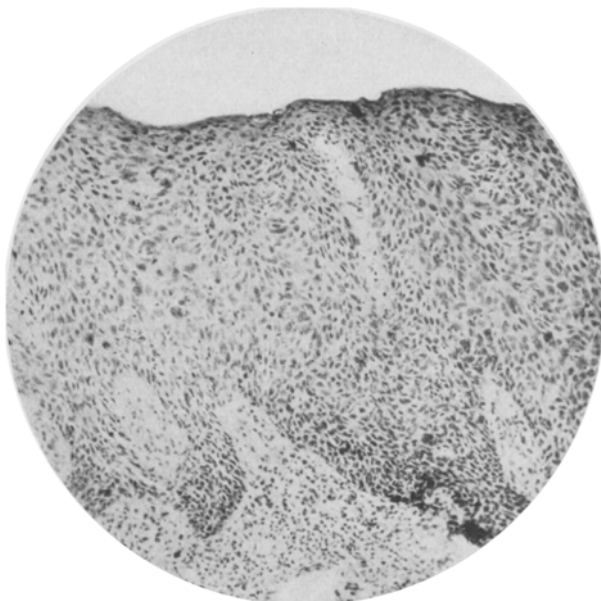


Abb. 30. 120fache Vergr. *Bowensche* Dermatose; scharf abgegrenztes, hochgradig vielgestaltiges Epithel, unregelmäßige Papillen des entzündlich infiltrierten Stromas. 48jähriger Mann, vor 2 Jahren Ekzem auf der Glans penis, das auf Behandlung abheilt. Derzeit Efflorescenz über die Hälfte der Glans, scharf polycyclisch begrenzt, deutlich infiltriert, bedeckt mit fest haftenden, hyperkeratotischen Auflagerungen, nach deren Entfernung das nässende, feinst chagriniert aussehende Rete erscheint. Wassermann-Meinecke negativ, kein Anhaltspunkt für Lues oder Tbc.

Um zu zeigen, daß das morphologische Bild der *Bowenschen* Krankheit und der carcinomatösen Beläge der Portio das gleiche ist, seien zwei entsprechende Schnitte abgebildet; der linke (Abb. 30) entstammt einem typischen Fall von *Bowenscher* Krankheit, Excision von der Glans penis¹⁾, der Tiefe wachsendes Carcinom neben oberflächlichen nach der damaligen und der *Bowenschen* Terminologie präcancerösen Belägen finden, und diese beiden Erscheinungsformen als Ausdruck ein und desselben pathologischen Prozesses, nämlich des Carcinoms, aufgefaßt.

¹⁾ Ich verdanke die Überlassung des Schnittes Herrn Dr. *Hans Temple* und Herrn Hofrat Dr. *Rusch*.

rechte (Abb. 31) dem (carcinomatösen) oberflächlichen Plattenepithel eines Cervixpolypen einer 52 jährigen Frau.

Es spricht vieles dafür, daß das Tiefenwachstum des Carcinoms nicht nur die Folge einer bestimmten pathologischen Wachstumsenergie des Epithels ist, sondern daß auch noch eine Abänderung in der Beschaffenheit des Bindegewebes zu den Voraussetzungen gehört, die erfüllt sein müssen, ehe es zum infiltrativen Wachstum kommt. Dabei macht es den Eindruck, als wäre im allgemeinen der pathologische Wachstumstrieb des Epithels früher vorhanden und entwickelt als die Nachgiebigkeit des Bindegewebes. Diese Annahme würde erklären, daß

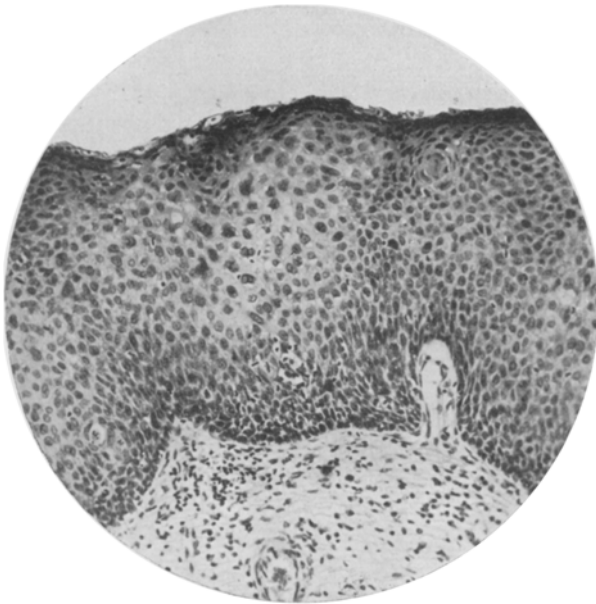


Abb. 31. 120fache Vergr. Carcinomatöses Epithel von der Oberfläche eines Cervixpolypen.

wir beim Collumcarcinom, wenn wir nur die histologische Untersuchung früh genug vornehmen, im Gegensatz zu der *Ribbertschen* Auffassung, zuerst eine oberflächliche Ausbreitung des Carcinoms finden, entsprechend jenem Stadium, in dem das Bindegewebe ein Eindringen des carcinomatösen Epithels nicht zuläßt, im Gegenteil, dieses Eindringen zu hindern versucht. Vielleicht haben wir in der entzündlichen Veränderung des Bindegewebes bei jungen Krebsen den Ausdruck jenes Widerstandes des Stromas zu sehen; ist dieser Widerstand besonders stark oder die vordringende Kraft des Krebses besonders gering, dann bleibt die Form des Krebses als oberflächlichen Belages lange bewahrt, bzw. der Wachstumstrieb des Carcinoms ist auf die horizontale Rich-

tung, der Oberfläche entlang, abgelenkt. Ein solcher Fall wäre der Fall Nr. 15 525, in dem der Krebs als oberflächlicher Belag die Portio nahezu ganz überzieht, ohne irgendwo in die Tiefe zu dringen mit Ausnahme des Einwachsens in zwei Drüsen, was aber kein spezifisch carcinomatöses Vordringen genannt werden kann, da wir es bei jeder Erosionsheilung im dritten Stadium zu finden gewohnt sind. Dieser Fall wäre das passendste Gegenstück zu den Fällen *Bowenscher* Dermatose, in denen das typisch carcinomatös entartete Epithel, sei es infolge geringer Invasionskraft, sei es infolge Überwiegens der Resistenz des Bindegewebes lange Zeit an der Oberfläche verweilt, um schließlich doch, wie es z. B. die Fälle von *Grütz*, Zeitschr. f. Krebsforsch. 21, Fall Nr. 3 oder Dermatol. Wochenschr. 79, S. 1230 zeigen, in das Bindegewebe einzudringen. Es liegt hier offenbar eine Abänderung der gegenseitigen Beziehungen zwischen Epithel und Stroma vor, die das infiltrative Wachstum ermöglicht. *Bierich* hat diesen Vorgang als „Zustandsänderung“ beschrieben und zu analysieren versucht und es spricht alles dafür, daß diese Zustandsänderungen erst sekundäre sind, die mit der Atypie des Epithels allein noch nicht gegeben sind. Auch die drei Gruppen, die *Deelmann* bei der Entstehung des Teercarcinoms aufgestellt hat, fügen sich zwanglos dieser Trennung der Atypie als erster Phase von der Zustandsänderung als zweiter. Die Gruppe 2 von *Deelmann*, in der es zu warzigen Auswüchsen ohne Atypie des Epithels kommt, wäre ein Beispiel für das in der Pathologie oft beschriebene Vorkommen einer über das Ziel hinausgehenden Reaktion, da bei ihr das Bindegewebe nicht nur das Einwachsen des Epithels verhindert, sondern sogar noch seinerseits über die physiologische Abgrenzung hinaus wuchert. Daß sich tatsächlich im Verlauf der Krebsentwicklung weitgehende Änderungen in den Beziehungen zwischen Krebs und Umgebung abspielen, ergibt sich zweifellos aus der Beobachtung der entzündlichen Reaktion unmittelbar um das Carcinom. Mit der ersten Ausbreitung des Carcinoms an seinem Ursprungsherd ist immer eine mehr oder weniger starke entzündliche Veränderung der Umgebung verbunden. Der Gegensatz zwischen dem eindringenden, wie ein Fremdkörper wirkenden Krebs und dem normalen Bindegewebe, bringt diese entzündliche Abwehr mit sich. Je weiter der Krebs vordringt, je länger er in Verbindung mit dem Organismus lebt, desto mehr gleicht sich dieser Gegensatz aus und so finden wir bei vorgeschrittenen Collumcarcinomen heftigste entzündliche Infiltration in der Portio, während die im Myometrium oder in den Parametrien vordringenden Carcinombalken meist keine entzündliche Reaktion in ihrer Umgebung hervorrufen, ebenso wie man Lymphdrüsen- und Lebermetastasen, soweit sie nicht zu nekrotischem Zerfall oder sekundärer Infektion führen, von komprimiertem, aber sonst reaktionslosem Gewebe umgeben sieht. Sicherlich trägt zur erhöhten

entzündlichen Reaktion um den primären Herd auch bei, daß er der Einwanderung von Bakterien infolge seiner oberflächlichen Lage ausgesetzt ist; ich habe aber auch in Fällen beginnender oberflächlicher Plattenepithelcarcinome um die ersten in die Tiefe dringenden Zapfen heftigste entzündliche Abwehr des Bindegewebes gesehen, während das Epithel, zwar krebsig umgewandelt aber vollkommen unverletzt und von einer Geschwürsbildung oder einem Zerfall, der eine Eingangspforte für eindringende Bakterien hätte bieten können, noch keine Rede war; auch die Bakterienfärbung im Schnitt zeigte das krebsige Epithel und das entzündete Bindegewebe in seiner Umgebung frei von Bakterien.

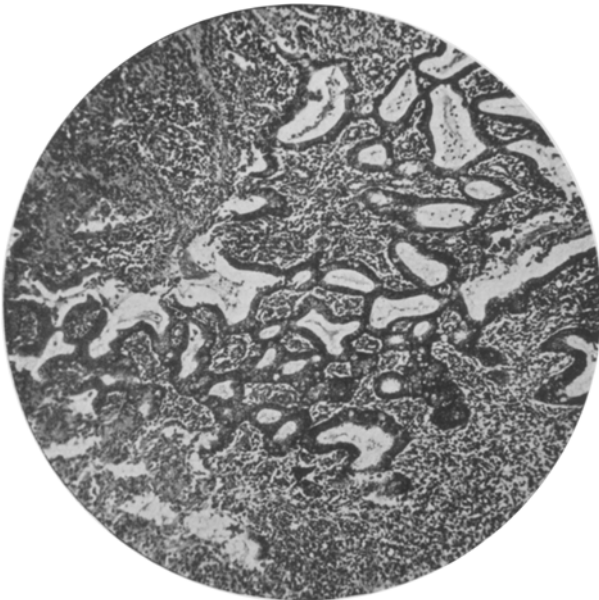


Abb. 32. 45fache Vergr. Adenomatös gewucherte Cervixdrüsen unmittelbar neben dem Rand eines wenig vorgeschrittenen Plattenepithelcarcinoms; die Drüsen bilden ungleich breite, netzartig anastomosierende Räume, die von niedrig zylindrischem bis kubischen Epithel ausgekleidet sind.

Solche Fälle sprechen doch für einen im Gewebe liegenden Gegensatz zwischen dem jungen Krebs und dem Stroma, namentlich wenn man sieht, wie Metastasen fast regelmäßig ohne jede Reaktion vom Stroma umwachsen werden. *Fromme* hat für das Uteruscarcinom den Nachweis zu führen versucht, daß entzündliche Erscheinungen in von Metastasen befallenen Beckenlymphknoten nicht vom Carcinom selbst, sondern von mitgeschleppten oder miteingedrungenen Bakterien oder deren Toxinen hervorgerufen werden. Ein anschauliches Beispiel für dieses Verhalten bietet auch ein von *Roosen* mitgeteilter Obduktionsbefund eines an einem Rectumcarcinom mit Lebermetastasen zugrunde gegangenen Kranken, der mit Einspritzungen von Isaminblau behandelt

worden war; während in der Umgebung des Rectumcarinoms das Gewebe deutlich blau gefärbt war, war die Leber nur blaß und diffus gefärbt, ohne um die Metastasen herum eine Anreicherung des Farbstoffes zu zeigen. Da die Farbstoffe der Vitalfärbung, wie schon *Goldmann* gezeigt hat, nicht von Epithelien, sondern nur von Endothelien und vor allem von Bestandteilen des entzündlichen Granulationsgewebes gespeichert werden, so ist die Anhäufung des blauen Farbstoffes um den primären Herd leicht aus der heftigen entzündlichen Infiltration um ihn



Abb. 33. 45fache Vergr. Vorgeschrittenes, solides, plexiformes Carcinom des Collum; in dem dreieckigen Raum zwischen drei Carcinombalken liegt in dicht von Leukocyten infiltriertem Bindegewebe eine Cervixdrüse, die weder in ihrer Form noch im Charakter des Epithels irgendeine Beeinflussung durch das Carcinom erkennen läßt.

zu erklären, während der Mangel einer solchen in der Leber und die auf die Kupfferschen Zellen beschränkte Aufnahme des Isamins nur zu einer diffusen Färbung dieses Organs geführt hat.

Für den biologischen Unterschied zwischen dem beginnenden und dem vorgeschrittenen Carcinom spricht auch das Verhalten der Cervixdrüsen: neben dem beginnenden, oberflächlichen Carcinom zeigen die Drüsen oft ausgesprochene Polymorphie des Epithels, das meist kubische Formen bei erhöhter Färbbarkeit des Protoplasmas annimmt; dazu zeigen die Drüsen adenomatöse, seltener papilläre Wucherungen: Fall 15 410, atypische, adenomatöse, gewucherte Cervixdrüsen mit niedrigem, aber polymorphem Epithel in der unmittelbaren Nachbar-

schaft des oberflächlichen Plattenepithelcarcinoms (Abb. 32). Im Gegensatz zu diesem Verhalten finden wir in vorgeschrittenen Krebsen Cervixdrüsen ohne die geringste Veränderung mitten zwischen den Balken des Carcinoms verlaufend (Abb. 33). Eine Abbildung, die dieses Verhalten zeigt, findet sich auch in der Arbeit über das maligne Adenom der Korpus-schleimhaut von *Kaufmann*, Virchows Arch 154, Tafel II, Abb. 5.

Als erster hat *Schauenstein* (1908) einen Fall von ausschließlich oberflächlichem atypischen Epithel des Collum beschrieben und ihn in Analogie mit ähnlichen, sicher carcinomatösen Fällen, die aber stellenweise Eindringen des Epithels in die Tiefe zeigen, als bösartig, aber dennoch nicht mit voller Sicherheit als Krebs bezeichnet. Später, 1909, hat *Pronai* unter der Leitung *Schottländers* ähnliche Fälle veröffentlicht; namentlich sein Fall Nr. 3 betrifft eine ganz frühe, rein oberflächliche carcinomatöse Umwandlung des Epithels am äußeren Muttermund — leider gibt er weder Bild noch Beschreibung über die Epithelbegrenzung an der Stelle des Überganges.

Wie vollzieht sich nun der Übergang vom normalen zum carcinomatösen Epithel?

Zur Beantwortung dieser Frage habe ich die gesamten Krebsfälle unserer Klinik aus den letzten 4 Jahren ausnahmslos durchgesehen und von jedem zwei oder mehrere Schnitte untersucht, die die Übergangsstelle enthalten. In der überwiegenden Zahl der Fälle findet sich kein Zusammenhang zwischen dem Epithel und dem Krebs, sondern das nicht krebsige Epithel bricht unvermittelt oder nach einer kurzen Strecke, in der es dünner und schmaler wird, ab und dieses Ende ist vom Carcinom durch kleinere oder größere Strecken von epithelfreiem, entzündlich infiltriertem, manchmal sogar oberflächlich nekrotisch zerfallendem Gewebe getrennt (z. B. *Frankl*, Handb., Taf. 17, Abb. 1). Nur selten, in einem sehr kleinen Prozentsatz der Fälle und auch dann nur an einzelnen Stellen am Umfang des Carcinoms findet sich der Zusammenhang zwischen Carcinom und Epithel erhalten. Bei diesem Befund des erhaltenen Zusammenhanges lassen sich zwei Möglichkeiten unterscheiden: entweder biegt das Carcinom sofort in die Tiefe ab, um in das Stroma einzuwuchern oder es verläuft nahe dem Zusammenhang noch eine kürzere oder längere Strecke als oberflächlicher Belag (*Frankl*, Handb., Taf. 17, Abb. 2). In manchen Fällen ist die Verbindung zwischen Epithel und Carcinom nur sehr schmal, wenige Zellen breit, es läßt sich daher schwer mit Sicherheit feststellen, ob es sich um einen ursprünglichen Zusammenhang handelt, der bewahrt geblieben ist, in dem Sinne, daß in der Folgezeit das verschmälerte Epithel an der Umbiegungsstelle abfällt und so der in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu sehende epithelfreie Zwischenraum hergestellt wird. Möglich, wenn auch weniger wahrscheinlich ist es, daß es sich um einen Regenerationsprozeß handelt,

in dem sekundär nach Abstoßung des ursprünglichen Epithels die freie Stelle vom Rande her erneut epithelialisiert wird, in der Art, wie eine Erosion vom Plattenepithel überwachsen wird. Gegen diese zweite Möglichkeit sprechen aber gerade unsere Erfahrungen und Kenntnisse bei der Heilung einer Erosion; wenn das eintritt, was *Rob. Mayer* und *Frankl* das dritte Stadium der Erosion genannt haben, d. h. wenn die Epithelialisierung nicht mehr durch Zylinderepithel vom Cervicalkanal oder aus Erosionsdrüsen erfolgt sondern durch Plattenepithel der Portio, dann müssen vorher die erodierten Stellen von Zylinderepithel überzogen und die entzündlichen Erscheinungen weitgehend zurückgebildet worden sein. Erst über einen solchen, in dieser Weise vorbereiteten Boden breitet sich das Plattenepithel wieder aus; über entzündetes, infiltriertes oder gar zerfallendes Gewebe findet keine Regeneration des Plattenepithels statt. Es ist daher wenig wahrscheinlich, daß es in der unmittelbaren Umgebung eines Krebses, in der sich schwere, entzündliche, bis zur Nekrose führende Vorgänge abspielen, zur Regeneration des Epithels kommen sollte, das infolge solcher Vorgänge schon einmal abgefallen ist, und noch unwahrscheinlicher, daß diese Regeneration das normale Epithel bis zur vollkommenen Verschmelzung mit dem Carcinom führen sollte. Wir kennen wohl ein infiltratives Eindringen einer bösartigen Geschwulst in ein normales Gewebe, daß aber normales Gewebe in eine Geschwulst vordringt und einwächst, sehen wir nur bei Heilungs- bzw. Abkapselungsvorgängen, wenn die Wachstumsenergie der Geschwulst im Schwinden und ihr Gewebe im Rückgang und Absterben begriffen ist. Davon ist in den beschriebenen Carcinomfällen keine Rede, im Gegenteil, es handelt sich um kräftig vordringende, durchaus aktive Carcinome, die auch in den in Frage stehenden Randabschnitten aktives Vordringen in das Nachbargewebe, oft seitlich unter dem unveränderten Epithel, aber keinerlei Rückbildungserscheinungen zeigen. Es erscheint daher die Erklärung gesichert, daß es sich um eine Erhaltung des ursprünglichen Zusammenhanges und nicht um eine sekundäre Verschmelzung nach regenerativer Epithelialisierung handelt. Der Übergang vom gesunden Epithel zum Carcinom vollzieht sich immer auf die Weise, daß sich an das verschmälerte aus typischen Zellen bestehende Epithel unmittelbar die Carcinomzellen anschließen, ein Übergang in dem Sinne einer allmählichen über Zwischenstufen vor sich gehende Umwandlung ist nicht festzustellen, vielmehr stoßen die beiden Epithelarten, das nicht carcinomatöse und das carcinomatöse Epithel an einander, wie etwa bei der Erosion Plattenepithel und Zylinderepithel: der Wechsel erfolgt sprunghaft ohne Zwischenstufen. Als Beispiele seien angeführt:

Nr. 16 765. Probeexcision einer verdächtigen Erosion bei einer 53jährigen Kranken.

Solides, plexiformes Carcinom, vom Typus der Basaliome, oberflächliche

Ausbreitung, die entzündliche Infiltration des Stromas ausschließlich auf die Umgebung der Carcinombalken beschränkt.

Das Oberflächenepithel zeigt flache Papillen und geringe Dickenzunahme, die Spindelzellenschicht ist weitgehend vakuolisiert. Nach einer kurzen, auf 2 Zellagen verschmälerten Brücke geht es unvermittelt in das Carcinom über, das sich sofort in die Tiefe senkt. Vor dieser Brücke entspringt aus dem normalen Epithel noch ein griffelförmiger, schlanker Zapfen, der aber, wie Serienschritte zeigen, knapp oberhalb des Carcinoms endet, mit diesem also nicht in Verbindung steht. Er zeigt starke entzündliche Infiltration, namentlich in den äußeren, spindelzelligen Schichten, aber diese ebenso wie das Innere, das aus größeren, helleren,



Abb. 34. 50fache Vergr. Das normale, aber stark vakuolisierte Epithel (auf dem Schnitt nicht sichtbar, da die Vakuolisierung erst im angrenzenden Teil beginnt) geht nach rascher Verschmälerung an einer scharfen Grenzlinie in ein plexiformes Carcinom über. Aus dem normalen Epithel entspringt ein schlanker, keulenförmiger Zapfen, dessen Epithel wohl kernreicher und dunkler, aber vollkommen typisch ist. Wie die Serienschritte zeigen, handelt es sich nicht um eine Falte, sondern um einen runden Zapfen, der schon nach wenigen Schnitten der Serie verschwindet. Er erstreckt sich mit seiner Spitze bis in das dicht entzündlich infiltrierte Bindegewebe, das das Carcinom umgibt.

protoplasmatischen Gebilden besteht, zeigte keine Atypie, die über den Wechsel in Form und Färbbarkeit hinausgeht, den wir im entzündeten Epithel zu sehen gewohnt sind (Abb. 34).

Nr. 15 663. Vorgeschrittenes, kleinzelliges Carcinom von wechselndem Typus, einzelne Stellen weisen das Aussehen eines kleinen, spindelzelligen Basalioms auf, andere, benachbarte zeigen hohe Gewebsreife unter Bildung zahlreicher Hornperlen. Aus diesem Carcinom seien 2 Schnitte von verschiedenen Teilen seines Randgebietes hervorgehoben:

a) Oberflächlicher, vorwiegend spindelig, stark vielgestaltiger Belag, der an mehreren Stellen an das quer getroffene, akantnotisch verdickte, von zahlreichen Papillen durchsetzte Epithel stößt. Der Übergang von dem hochgradig



Abb. 35. 50fache Vergr. Unten das flach getroffene normale Epithel, das rechts einen von der Tiefe kommenden Carcinomzapfen berührt, links sich scharf gegen das dichtere und dunklere carcinomatöse Epithel abgrenzt, ohne daß die Grenzlinie zwischen Epithel und Bindegewebe eine Knickung oder Biegung erfahren würde.

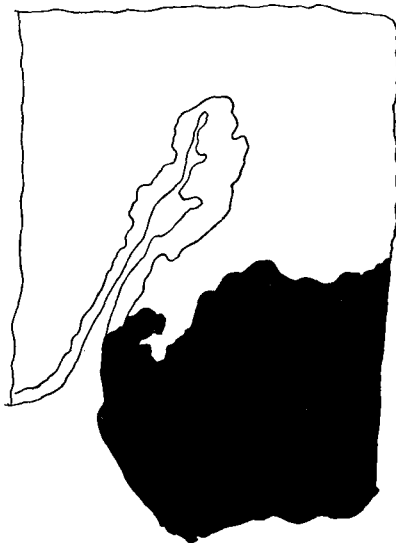


Abb. 35 a.

polymorphen Carcinom zum normalen Epithel, das sich durch seine gut ausgebildete, helle Stachelzellenschicht scharf vom Carcinom unterscheidet, erfolgt vollkommen unvermittelt und wird nur durch die starke entzündliche Veränderung des normalen Epithels etwas verschleiert. Oberhalb des krebsigen Epithels sind noch Reste des normalen Epithels deutlich erkennbar. Struktur und Zusammenhang der beiden Epithelarten erinnern an den unter Nr. 15 025 beschriebenen Fall. Oberhalb des normalen Epithels finden sich zahlreiche schmale, stark verzweigte Bälkchen des seitwärts ausgebreiteten Carcinoms, die an die Zapfen des normalen Epithels anstoßen; ein sekundäres Zusammentreffen, das von dem primären Zusammenhang im Epithel selbst deutlich unterschieden ist (Abb. 35).

b) Akanthotisch verdicktes, sonst normales Epithel, das sich plötzlich nach einem dickeren Zapfen, der zahlreiche sekundäre Vorsprünge trägt, in eine ganz dünne Epithelleiste verschmälert, die sich nach kurzem gestreckten Verlauf in

zahlreiche, aus atypischen Zellen bestehende, kleine, plexiforme Bälkchen und Ästchen in die Tiefe zu aufsplittert. Die Bälkchen zeigen Verhornung. Der verbindende schmale Epithelstreifen besteht aus abgeflachten, vollkommen typischen oberflächlichen Zellen, die auf einer regelmäßigen, kubischen Basalis lagern. Aus diesem regulären, wenn auch abgeflachten Epithel gehen unmittelbar die dyskeratotischen Carcinomzellen hervor (Abb. 36).

In die zweite Gruppe, die des erhaltenen Zusammenhanges, die bemerkenswerter und aufschlußreicher erscheint, sind jene Fälle eingereiht, in denen sich das Carcinom in einen krebssigen Belag fortsetzt und in direktem Zusammenhang mit dem nicht krebssigen Epithel steht; hier sind zwei Möglichkeiten zu unterscheiden:

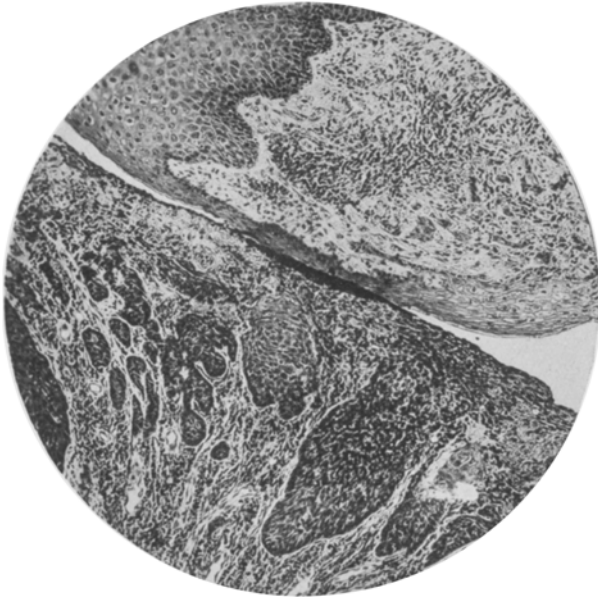


Abb. 36. 50fache Vergr. Unten fortgeschrittener Krebs an der Außenwand der Portio. Oben, vaginale Seite, das Epithel splittert sich nach kurzer Verschnüderung in kleine, schlanke, dünne Carcinomzapfen auf; diese Zapfen gehen nur von der Basalis aus, während die retikulären, oberflächlichen Schichten ihr Aussehen nicht ändern.

Der Belag weicht an Dicke, Form und Größe der Papillen vom normalen Epithel stark ab, so daß die Oberfläche des Epithels, ebenso wie die Grenzlinie zwischen Epithel und Stroma geknickt oder gebrochen erscheint¹⁾.

Das carcinomatöse Epithel ist vom normalen nicht nur durch die Art der Zellen, sondern auch durch seine äußere Konfiguration so verschieden, daß trotz Zusammenhang auch ohne Berücksichtigung der

¹⁾ Hier und im folgenden soll in Anbetracht der Kürze des Ausdrucks unter „normalen“ Epithel normal im Sinne von nicht carcinomatös verstanden sein, nicht etwa in dem Sinne, als wäre das Epithel ohne jede pathologische Veränderung.

verschiedenen Zellformen sofort erkennbar ist, daß zwei voneinander durchaus verschiedene Epithelarten ohne irgendeinen inneren Zusammenhang zusammenstoßen. Berücksichtigt man das raschere und energischere Wachstum des Krebses, die Schädigung und Hemmung des nicht krebsigen Epithels durch Entzündung und Carcinom, vielleicht auch durch übertretende, toxische Abbauprodukte des Carcinoms, so erscheint es unzweifelhaft, daß dieser rein äußerliche Zusammenhang so zustande kommt, daß der Krebsbelag bei seinem Verwachsen an das normale Epithel stößt. Es ist selbstverständlich, daß dann Carcinomzellen an normale Zellen grenzen, ohne das Zwischenstufen einen Übergang bilden würden. Es finden sich aber, wenn auch spärliche Fälle, *in denen der Übergang vom normalen Epithel in den carcinomatösen Belag in der Weise erfolgt, daß sich weder die äußere Grenzlinie des Epithels, seine Dicke, die Grenzlinie zwischen Epithel und Bindegewebe, noch Form und Größe, sowie Anordnung der Papillen an und unmittelbar neben der Übergangsstelle, wenn solche vorhanden sind, ändern.* Der Übergang in den Krebs vollzieht sich in der Weise, daß sich nur das Aussehen der Zellen ändert, nicht aber Anordnung und Dicke des Epithelbelages. Würde man nur die Oberfläche des Epithels und seine Abgrenzung vom Bindegewebe berücksichtigen, so ließe sich keine Änderung feststellen; erst nach einer längeren oder kürzeren Strecke des Krebsbelages bildet die Grenzlinie gegen das Bindegewebe größere, unregelmäßig gestaltete, plumpere und tiefer eindringende Zapfen, die auch bei alleiniger Berücksichtigung der Grenzlinie das infiltrative Wachstum und so das Carcinom erkennen lassen. Der Übergang vom normalen in das krebsige Epithel erfolgt auch in diesen Fällen sprungartig, d. h. ohne jede Zwischenform; unmittelbar an die normalen Epithelzellen, die, wenn sie auch zuweilen Zeichen der Degeneration bieten, doch zweifelsfrei als nicht carcinomatöse Zellen gekennzeichnet sind, stoßen in einer scharfen Grenze die Carcinomzellen. Die Grenze ist so scharf, daß man oft den Eindruck hat, als wäre mit dem Lineal ein Strich quer durch das Epithel gezogen. Jede Zelle, die auf einer Seite dieser Grenze liegt, ist normal, d. h. noch nicht carcinomatös, jede Zelle der anderen Seite deutlich als Krebszelle gekennzeichnet. Als Beispiel dieser Art seien folgende Fälle angeführt:

Nr. 15 139. Vorgeschrittener Plattenepithelkrebs von größter Vielgestaltigkeit und hoher Gewebestreife. Der Krebs besteht vorwiegend aus spindelförmigen Zellen der verschiedensten Größe, die Kerne zeigen weitgehende Verschiedenheit in Form und Färbbarkeit; neben kleinen, runden Kernen liegen große, klumpenförmige Riesenkerne, neben blasigen, hellen Kernen chromatinreiche, nahezu schwarz gefärbte. Das Carcinom dringt in großen Zapfen vor, die aus einer dünnen Wandschicht bestehen, in deren Höhlung Massen von halb oder ganz verhornten, zum Teil auch hyalinisierten Zellresten zu erkennen sind. Das umgebende Bindegewebe zeigt Ödem und kleinzellige Infiltration. An der Oberfläche findet sich

unmittelbar oberhalb mehrerer verzweigter, in seitlicher Richtung wachsender Carcinomzapfen ein kleiner, dünner carcinomatöser Belag, aus vielgestaltigen, dicht gedrängten, spindeligen Zellen vom Aussehen der Basalzellen mit chromatinreichen Kernen bestehend. Dieser Belag geht an einer leichten Knickung der Basalis

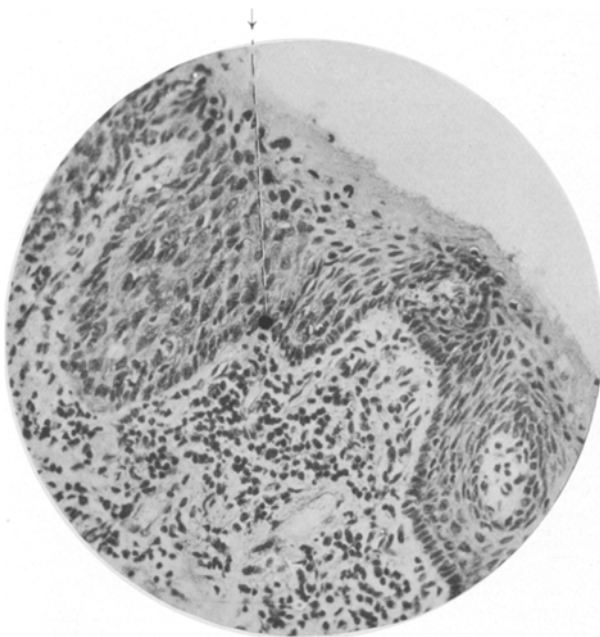


Abb. 37. 250fache Vergr. Übergang vom normalen ins carcinomatöse Epithel am stufenförmigen Abfall über einer entzündlich infiltrierten Papille.

in das ebenfalls verdünnte, nicht carcinomatöse Epithel über, das in seinem weiteren Verlauf geringe entzündliche Infiltration und vereinzelte Kernvakuolen, sowie Kerneinschlüsse aufweist. Unmittelbar an der Abgrenzungslinie liegt eine atypische Mitose; in der ersten carcinomatösen Papille fallen zahlreiche Zellen auf, deren Chromatin in Form feinsten Pünktchen verteilt ist, eine Erscheinung, die dem normalen Teil vollkommen fehlt¹⁾ (Abb. 37).



Abb. 37 a.

¹⁾ Borst legt in seinem Lehrbuch zur Deutung und Erklärung der Vorgänge an den Grenzen des Carcinoms das Hauptaugenmerk auf die Art des Überganges, ob er unvermittelt scharf abgegrenzt oder durch diffuse Vermengung geschieht; es scheint aber, daß dieser Umstand erst in zweiter Linie in Betracht kommen kann. Wichtiger und maßgebender ist die äußere Abgrenzung des Epithels, ob ein Epithelstreifen, der auf einer Seite normal, auf der anderen carcinomatös ist, wie „aus einem Guß“ erscheint, oder ob er an der entscheidenden Stelle „gelötet“ ist. Im ersteren Falle bleibt bei scharfer Abgrenzung nur die Möglichkeit direkter Umwandlung, bei unscharfer wäre außerdem noch ein „Ausschwärmen“ der

Sukmann hat das Auftreten solcher Zellkerne mit Chromatinkörnchen in einem jungen Vulvacarcinom in der Form beschrieben, daß das Chromatin in sehr zahlreiche, sehr kleine, fast Kokken vortäuschende Körnchen aufgelöst sei.

Nr. 15 252. Solides, mäßig polymorphes Carcinom von niedriger Gewebsreife. Das Carcinom wächst in Form dichtgedrängter, plumper Balken tief in das Cervixgewebe ein. Die Zellform ist oval bis spindelig, stellenweise an die Basaliome erinnernd. Neben dem Gebiet des infiltrierenden Eindringens findet sich ein oberflächlicher, gegen das Epithel verschmälelter Belag, der am Carcinom seine Zusammensetzung aus flachen, abgerundeten Zapfen deutlich zeigt, schließlich aber in einen geradlinig begrenzten Saum übergeht, der ohne Knickung oder Änderung der Basallinie in das normale Epithel übergeht. Die Abgrenzung ist senkrecht auf die Oberfläche und wie mit einem Lineal gezogen; diesseits das normale Epithel mit deutlich abgesetzter Basalis und Spindelzellenschicht, jenseits die polymorphen, unregelmäßig gestalteten, unregelmäßig gelagerten Zellen des Carcinoms, die keinerlei Schichtung erkennen lassen. Das Bindegewebe unter dem Carcinom ist dicht entzündlich infiltriert und dieses Infiltrat erstreckt sich noch eine kleine Strecke unter das normale Epithel. Auch das Epithel selbst ist dort, wo es an das Carcinom grenzt, von Leukocyten durchsetzt (Abb. 38, 39). Das Bild stimmt gut überein mit der Abb. 4 auf Tafel 15 bei *Schauenstein*, Arch. f. Gynäkol. 25.

Nr. 15 527. Plexiformer, solider Plattenepithelkrebs des Gebärmutterhalses von hoher Polymorphie und niedriger, stellenweise mittlerer Gewebsreife. Das Carcinom besteht aus verzweigten Balken von verschiedener Dicke, die sich haarscharf von dem umgebenden, heller gefärbten ödematösen, dicht kleinzellig durchsetzten Bindegewebe abheben. Die Zellen, die das Carcinom aufbauen, sind außerordentlich vielgestaltig und zeigen alle Abstufungen in Form und Größe. Gegen das Zentrum zu zeigen die dickeren Balken Schichtung in flachen Lamellen von gleichmäßigem, ziegelrot gefärbten Protoplasma, das geschrumpfte, tiefschwarz gefärbte Kerntrümmer einschließt (Parakeratose). Im Carcinom fallen zahlreiche Vogelaugenzellen sowie Einschlüsse von rot gefärbten, amorphen Massen auf. Das Carcinom beginnt in der Mitte der vaginalen Wand der Portio in die Tiefe zu wachsen, bis zum gegenüberliegenden Punkt der vaginalen Wand erstreckt sich, den Fornix auskleidend, ein carcinomatöser Belag. Das angrenzende Epithel ist stark verdickt, zeigt zahlreiche gegen die Scheide zu sich abflachende Papillen und überall vorgeschrittene Parakeratose. Die Basalschicht ist allenthalben gut erhalten, auf der Höhe der Zapfen oft auffallend schmal und spindelig, über den Papillen

Carcinomzellen im Epithel zu denken. Aber die Ausbreitung des Carcinoms wäre auch durch ein solches „Ausschwärmen“ und Ersetzen des normalen Epithels nur dann erklärt, wenn sich die ersetzten normalen Epithelzellen in Form ihrer Reste nachweisen ließen. Untersucht man die Lagebeziehungen solcher „ausgeschwärmter“ Zellen näher, so erscheint es ganz unwahrscheinlich, daß Zellen, die im festen Gewebe der oberen Epithelschichten sich, was Form und Lagerung betrifft, vollkommen in das Gefüge einpassen, bewegliche durchwandernde Gebilde sein sollen; wären sie das, so müßten sie doch, wie es durchwandernde Leukocyten tun, die Schichtung stören und ihre Beweglichkeit durch ihre Form verraten. Da sie das aber in keiner Weise tun, sondern nur durch ihren Kern und die dunklere Färbung ihres Protoplasmas sich von der Umgebung abheben, nicht aber in ihrer Form oder durch mangelnden Zusammenhang mit den Nachbarzellen, so erscheint es viel wahrscheinlicher, daß es sich um fixe Zellen handelt, die die Umwandlung zu Carcinomzellen vor den anderen durchmachen (Abb. 43, 44).

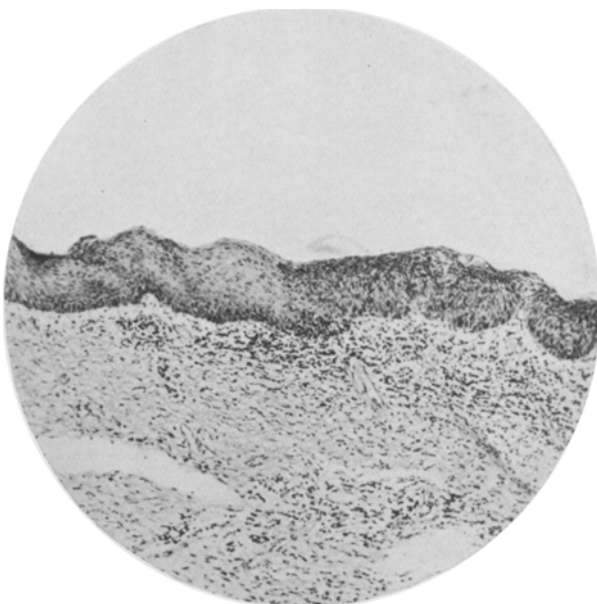


Abb. 38. 50fache Vergr. Übergang von normalem Epithel zu dem vom Carcinom ausgehenden krebssigen Belag.

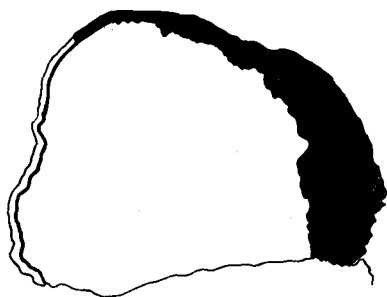


Abb. 38a.

Abb. 39. 200fache Vergr. Übergang vom normalen Epithel links zum carcinomatösen rechts. Das krebssige Epithel erscheint durch die stärkere Färbbarkeit der Kerne ebenso wie des Protoplasmas dunkler und kompakter. Die oberflächliche Abgrenzung des Epithels ebenso wie die gegen das Stroma verlaufen ohne Knickung; entzündliche Infiltration des Stromas unter dem Krebs.

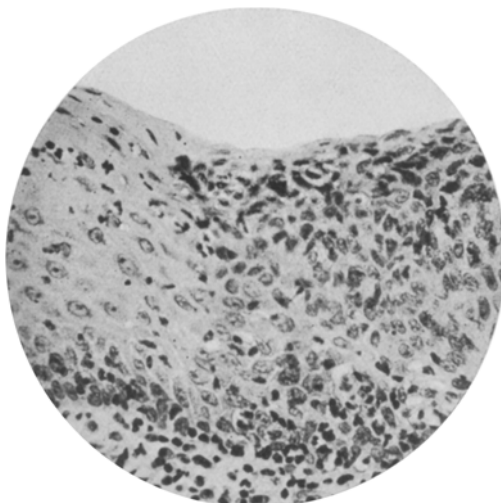


Abb. 39.

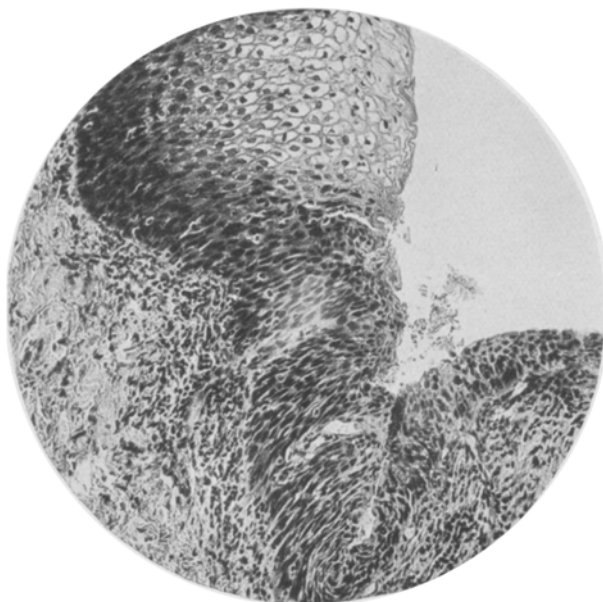


Abb. 40. 150fache Vergr. Übergang vom normalen Epithel zum krebsigen, das unmittelbar nach dem Übergang unter starker Verschmälerung eine kleine Falte bildet. Starke entzündliche Infiltration des Stromas unter dem Carcinom.

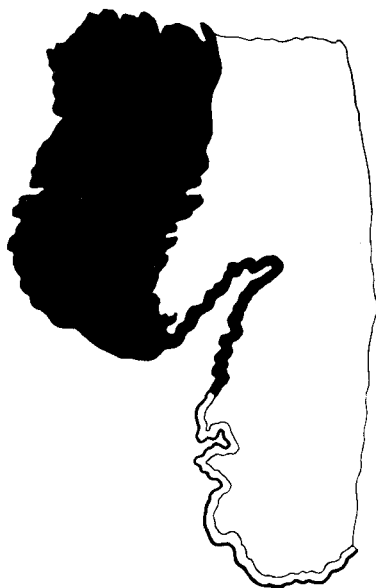


Abb. 40 a.

flacher bis kubisch. Die Stachelzellenschicht ist im allgemeinen schmal, stellenweise fehlt sie vollkommen, so daß die 1—2reihige Basalschicht unmittelbar in ein Netzwerk vieleckiger Zellen übergeht, in dessen Maschen vereinzelte geschrumpfte Kerne liegen. Diese Struktur des polygonalen Maschenwerks herrscht überall für die oberen Schichten vor, so daß der Zellcharakter wieder allenthalben der polygonale ist und nur die obersten Schichten flache Lamellen sind. In der Basalis und den Mittelschichten fallen nahe dem Übergang zum Carcinom paranucleäre Vakuolen mit eingelagerten roten Körnchen auf, ähnliche, aber größere und unregelmäßigere Körnchen finden sich auch zwischen dem Maschenwerk der oberen Schichten. Der Übergang zum Carcinom erfolgt unvermittelt am zentral gelegenen Abhang eines Zapfens, an den sich eine seichte, faltenartige Einsenkung des Epithels anschließt. Vor dem Carcinom, auf der gesunden Seite, ist die Basalis

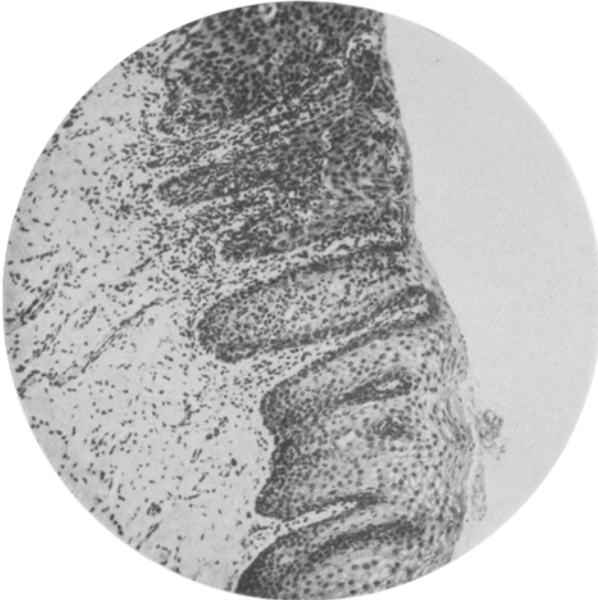


Abb. 41. 60fache Vergr. Übergang vom normalen Epithel zum krebssigen Belag; der letzte schmale Zapfen des normalen Epithels, der von zwei säulenförmigen Papillen begrenzt wird, ist ebenso wie diese dicht von Leukocyten durchsetzt. Der Übergang vom normalen zum krebssigen Epithel vollzieht sich auf der schmalen Brücke über der Papille. Unter dem Krebs ist das Stroma dicht entzündlich infiltriert.

stark verbreitert aber ohne Atypie; an der Grenzlinie liegt, in der Höhe der Stachelzellen, eine unregelmäßige Mitose (Abb. 40).

Nr. 15 598. Solider Krebs von hoher Gewebsreife und höchster Polymorphie. Die Carcinomzapfen setzen sich aus Zellen zusammen, die alle Übergänge von spindeligen zu runden, kleinen zu Riesenzellen, blasigen, hellen Kernen zu großen chromatinerfüllten Klumpen darbieten. Im Innern der Balken finden sich ausgedehnte, zerklüftete, zerfallende Hornmassen. Das Carcinom bildet nach einer epithelfreien, entzündlich veränderten Stelle einen kurzen, oberflächlichen carcinomatösen Belag aus steilen Zapfen, in denen Riesenzellen, irreguläre Mitosen, sowie hyaline und Hornperlen auffallen. Dieser Belag geht unmittelbar in das normale Epithel über, so daß neben einer schmalen, schlanken Papille der eine Zapfen aus hochgradig atypischen (carcinomatösen) Zellen, der andere aus normalen Epithelzellen zusammengesetzt ist, der erste unregelmäßige Anordnung atypischer Zellen, der zweite eine gut aus-

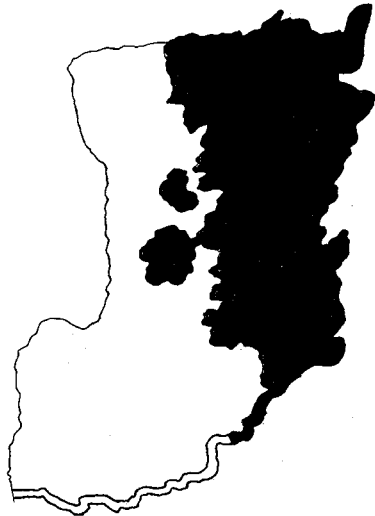


Abb. 41 a.

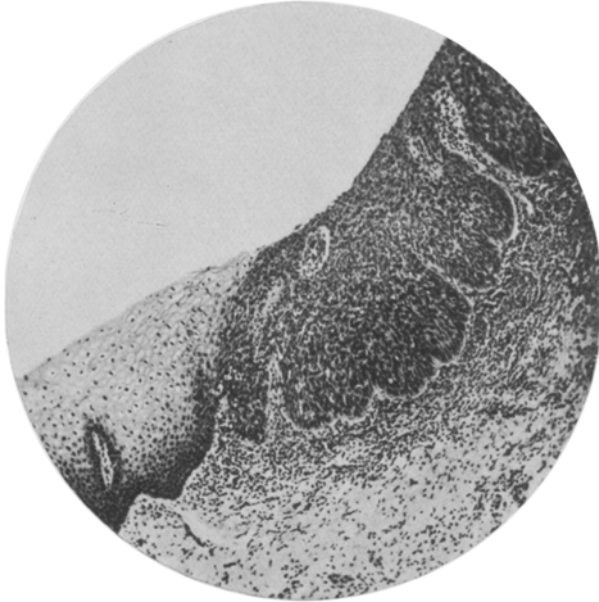


Abb. 42. 60fache Vergr. Übergang vom normalen zum krebigen Epithel in einer schräg auf die Oberfläche geneigten, scharfen Grenzlinie. Das Carcinom bildet sofort nach dem Übergang breite Zapfen in dem dichtest entzündlich infiltrierten Stroma, ohne daß die Grenzlinie gegen dieses tiefer verlaufen würde und ohne daß das Epithel verdickt wäre. Es ist auffallend, daß, wenn die Grenzlinie zwischen normalem und carcinomatösem Epithel wie in diesem Falle (ebenso in Abb. 1, 12 und 46), schräg auf die Oberfläche verläuft, die carcinomatöse Umwandlung immer in der Basalis weiter vorgeschritten ist als in den oberflächlichen Schichten.



Abb. 42 a.

gebildete Basalis und eine deutlich erkennbare Stachelzellenschicht zeigt. Namentlich dieser Unterschied in den höheren Schichten ist gut ausgeprägt, wenn er auch durch die dichte leukocytaire Infiltration etwas verdeckt wird (Abb. 41).

Nr. 15 610. Kleinzelliges, die Portio durchsetzendes, typisches Basaliom von großem Zellreichtum; der Tumor ist an der Oberfläche ausgesprochen kleinzellig und gewinnt beim Vorschreiten in die Tiefe an Zellgröße und Polymorphie. Er bildet nahe dem Scheidengewölbe einen oberflächlichen Belag aus gleich hohen, plumpen, runden Zapfen, der an der Spitze einer Papille mit dem normalen Epithel, das gleiche Dicke und gleiche Höhe zeigt, zusammenhängt. Der Übergang von dem normalen Epithel, das eine deutliche Basalis, Stachelzellenschicht und Stratum reticulare zeigt, zu dem ungeschichteten, atypischen, polymorphen Carcinom erfolgt ohne Zwischenschicht. Die dichte, entzündliche Infiltration über dem carcinomatösen Belag endet unmittelbar über dem normalen Epithel. In der Ba-



Abb. 43. 50fache Vergr. Scharfe Abgrenzung zwischen Krebs und normalem Epithel, das in Form eines schmalen Zapfens noch einmal innerhalb des carcinomatösen Belages erscheint. In diesem Zapfen, sowie im normalen Epithel (am unteren Rand) vereinzelte eingesprengte Krebszellen.

salis des normalen Epithels finden sich, nahe der Abgrenzungsstelle, mehrere paranucleäre Körnchen (Abb. 42).

Nr. 15 633. Oberflächliches, solides, plexiformes, rundzelliges Carcinom von mäßiger Polymorphie und vorwiegend niedriger Gewebsreife; es bildet am äußeren Muttermund einige plexiforme Zapfen, die sich zum Teil, nach Art der Erosionsheilung, in Cervixdrüsen einsenken. An der äußeren Portiowand findet sich ein aus plumpen, unregelmäßigen Zapfen zusammengesetzter Belag aus dicht gedrängten, vielgestaltigen Carcinomzellen mit großen, dunklen Kernen. Der Belag grenzt sich scharf gegen das gleich dicke, normale Epithel ab. Da aber die Grenze nicht geradlinig, sondern unter



Abb. 43 a.

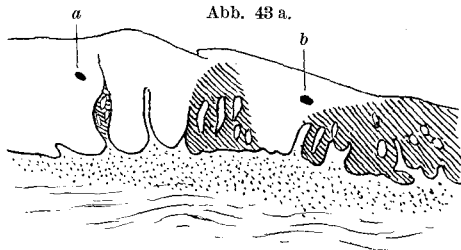


Abb. 43 b.

Verzahnungen verläuft, findet sie sich auf dem abgebildeten Schnitt dreimal getroffen, so daß eine kurze Strecke Carcinom noch in das normale Epithel eingeschlossen erscheint. Im normalen Epithel fallen im Gegensatz zum Carcinom die großen, leeren Kammern des Stratum reticulare mit den geschrumpften, dunkel gefärbten Kernresten besonders auf, während sich im Carcinom die spindeligen Gebilde unter Bildung unregelmäßiger Mitosen vielfach bis an die Oberfläche erstrecken. Es zeigen sich aber in der eingeschlossenen normalen Epithelstrecke und in dem an das Carcinom grenzenden normalen Epithelzapfen mehrere Zellen im Stratum granulosum, die im Gegensatz zu den anderen dunkelrot gefärbtes, homogenes Protoplasma und große, dunkle, runde, massive Kerne zeigen. Das Bild erinnert an die von *Borst* beschriebene Auswanderung carcinomatöser Zellen in normales Epithel (Abb. 43, 44).

Nr. 16763. Cäcilie P., 46 Jahre, verwitwet; 1. Menstruation mit 16 Jahren; seither 6—8 Tage dauernd, alle 4 Wochen, regelmäßig, sehr stark, ohne Krämpfe, letzte regelmäßige Periode am 12. VIII. 3 normale Geburten, die letzte 1905. 1906 eine Zwillingsfehlgeburt im 3. Monat mit nachfolgender Ausschabung. Seit

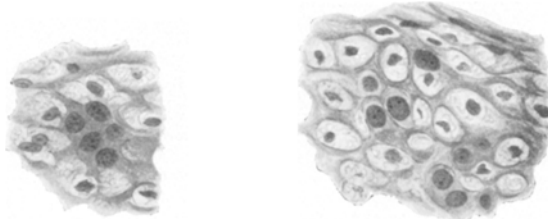


Abb. 44. 500fache Vergr. Die beiden in der schematischen Zeichnung mit *a* und *b* bezeichneten Stellen, die bei schwacher Vergrößerung als kleine dunkle Flecken im hellen Netzwerk des normalen Epithels erscheinen, erweisen sich bei starker Vergrößerung als zusammengesetzt aus Zellen mit auffallend großen dunklen, chromatinreichen Kernen, die in das Gefüge der oberen Stachelzellschicht eingesprengt sind, ohne daß die Art ihrer Einordnung in das mosaikartige Gefüge des Epithels irgendeinen Anhaltspunkt dafür geben würde, daß es sich um wandernde, sich durchzwängende Elemente handelt.

5 Monaten fleischwasserähnlicher, sehr übel riechender Ausfluß, Blutung nach jedem Verkehr. Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme. Seit der letzten Menstruation ständig schwache Blutung.

Gynäkologischer Befund: Muttermund rauh, Collum derb, aber nicht aufgetrieben, Parametrium links etwas verkürzt, die Adnexe nicht zu tasten. An der Cervix Bruchigkeit nicht mit Sicherheit nachzuweisen, doch ist die Schleimhaut außerordentlich verletztlich.

Diagnose: Carcinoma colli? Von einer Probeexcision wird abgesehen, da es bei der Lokalisation des anscheinend beginnenden Neoplasmas mehr als fraglich ist, ob man gerade die richtige Stelle trifft. Aus diesem Grunde wird am 5. X. die vaginale Uterusexstirpation vorgenommen.

Operationspräparat: Mittelgroßer, schlanker, walzenförmiger Uterus mit langer Vaginalmanschette und freien Parametrien. Die Tuben von normaler Länge, dünn, stark geschlängelt, die Ovarien dattelkerngroß, derb, weiß, mit tief gefurchter Oberfläche. Im linken Ovarium eine kirschgroße Cyste mit wässrigem Inhalt, sowie eine erbsengroße, durchblutete. Die Schleimhaut im Cavum dünn, glatt, blaß. Die Portio zeigt exzentrisch um den Muttermund ein etwas matteres und dunkler gefärbtes, unregelmäßig abgegrenztes Epithelfeld, das aber mit dem übrigen normalen, weißglänzenden Epithel in einer Ebene liegt. Der Cervicalkanal lang, eng, geschlossen, von normaler Beschaffenheit.



Abb. 45. 80fache Vergr. Übergang vom normalen zum carcinomatösen Epithel. In den oberflächlichen, retikulären Schichten steht die Grenzlinie senkrecht auf die Oberfläche, in der Basal- und der Stachelzellenschicht schiebt sich das Carcinom etwas gegen das normale Epithel vor; die Kerne des Carcinoms sind größer, dunkler als die des normalen Epithels und deutlich polymorph.

Histologischer Befund: Schnitt durch die Portio. Auf der vaginalen Seite des Scheidengewölbes ist das Epithel von normaler Beschaffenheit und Gliederung, aber durch eine oberflächliche, ziemlich breite Schichte kernhaltiger, abgeflachter Zellen verdickt, die, soweit die Färbung nach *Martinotti* zuverlässig ist, teils aus Keratin, teils aus Eleidin bestehen. Knapp unterhalb der Umbiegungsstelle des Scheidengewölbes ändert das Epithel in einer senkrecht auf die Oberfläche gelegenen Grenzlinie vollkommen sein Aussehen. Die Gliederung in Basal- und Stachelzellenschicht geht verloren, das Epithel besteht durchaus aus oval großkernigen Zellen, die dicht aneinander gedrängt stehen, so daß das Epithel hier durch seinen Kernreichtum viel dunkler erscheint als auf der Gegenseite des Fornix. Die Kerne sind groß, oval bis kugelig und mäßig polymorph. Einzelne helle große Zellen, unregelmäßige Mitosen, heben sich deutlich aus der übrigen dichten Kernmasse ab. Die Grenzlinie zwischen Epithel und Bindegewebe zeigt keine Knickung oder

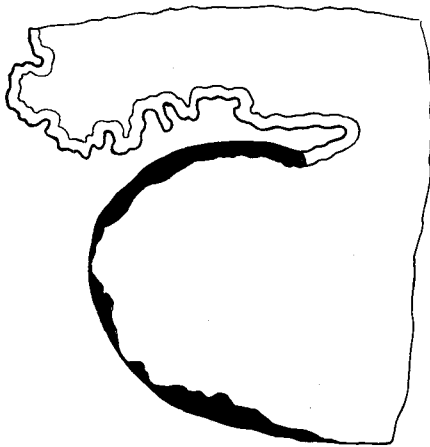


Abb. 45 a.

Unterbrechung an der Übergangsstelle, auch behält das Epithel seine Dicke bei, nur wird es im Gegensatz zu dem wenig gegliederten Verlauf im normalen Teil durch tief eindringende Papillen in plumpe, runde Zapfen zerschnürt. Das Stroma zeigt unter dem so veränderten Epithel entzündliche Infiltration. Gegen die Portio zu wird das Epithel dünner, die Vielgestaltigkeit größer, die entzündliche Infiltration dichter, so daß es auf der Höhe der Wölbung zu einer epithelfreien, dicht entzündlich infiltrierten Erosion kommt. Zentral von dieser setzt sich das Epithel

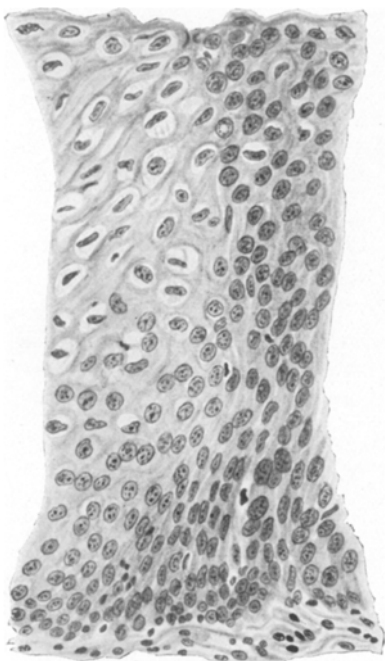


Abb. 46. 500fache Vergr. Scharfer Übergang des normalen Epithels in einen krebsigen Belag, knapp unterhalb des Scheidengewölbes, auf der vaginalen Seite. Die Grenzlinie geht von der Mitte des Abhangs einer Papille aus und steht senkrecht auf die Oberfläche. Das Carcinom erstreckt sich an der Basalis etwas weiter gegen das normale Epithel zu und bildet unmittelbar nach dem Übergang eine kurze, stark gekrümmte Falte.

wieder fort in Form eines oberflächlichen, unregelmäßig papillären Belages hochgradig vielgestaltiger Zellen, die sich durch ihre großen, dicht gedrängt stehenden Kerne als Carcinomzellen kennzeichnen. Gegen den Cervicalkanal verläuft das Epithel in Form eines schmalen Streifens mit flachen, oberflächlich gelegenen Zellen mit geschrumpften Kernen und netzförmigen Zellwänden; nur die Unregelmäßigkeit in der Form und in der Färbung der Kerne der Basalschicht läßt die Übereinstimmung dieses Epithels mit dem vorerwähnten erkennen (Abb. 45, 46).

Manchmal vollzieht sich der Übergang ebenfalls linienförmig, aber nur im Bereich der Basalis und der an sie grenzenden Stachelzellenschicht. In den höheren Schichten, namentlich im Stratum granulosum, wenn ein solches im normalen Epithel vorhanden ist, erstreckt sich das Epithel durch normale Zellen und als Fortsetzung des normalen, nicht carcinomatösen Epithels noch eine kleine Strecke weit über die bereits carcinomatösen unteren Schichten, um sich dann wiederum scharf von dem bereits carcinomatösen Stratum granulosum abzugrenzen. Es entsteht auf diese Weise eine scharfe, zweimal rechtwinkelig, stufenförmig abgelenkte

Grenzlinie zwischen dem carcinomatösen und dem normalen Epithel.

Wie ist nun diese Art des Zusammenhanges zwischen carcinomatösem Belag und normalem Epithel zu erklären?

Ein Zusammenhang in dem Sinne, daß die beiden Epithelarten durch Aneinanderstoßen beim Verwachsen des Carcinoms, und nur dieses käme nach den vorherigen Ausführungen in Betracht, miteinander verschmolzen

wären, ist durchaus unwahrscheinlich. Daß die beiden Epithelien an Dicke, Höhe und Gestalt so vollkommen miteinander übereinstimmen, daß sie ohne Änderung der Dicke und ohne Knickung der beiden Grenzlinien miteinander verschmelzen, wäre ein unwahrscheinlicher Zufall, der sich selbst bei einem verhältnismäßig großen Material nicht so oft und so regelmäßig wiederholen könnte. Der Zusammenhang läßt sich nur so erklären, daß in einem ursprünglich gesunden, zusammenhängenden Epithelbelag die normalen Zellen unter Bewahrung der äußeren Grenzen dieses Epithels in Krebszellen umgewandelt würden. Diese Umwandlung kann entweder früher vor sich gegangen sein, bei der Entstehung des Carcinoms und das Carcinom wäre dann diesseits von der Umwandlungsstelle weiter vorgeschritten bis zum durchsetzenden Tiefenwachstum; wir hätten dann in dem unmittelbar am Zusammenhang liegenden Teil des Carcinoms seinen ältesten Anteil zu erkennen. Diese Annahme wäre wohl möglich, hat aber das Unwahrscheinliche an sich, daß dann der älteste Teil der am wenigsten vorgeschrittene wäre und später entstandene Teile infiltrativ schon weit in die Tiefe vorgedrungen wären, während der älteste Anteil noch kein Anzeichen irgendeines Tiefenwachstums verrät. Wahrscheinlicher als diese Annahme erscheint es mir, daß sich das Carcinom in solchen Fällen, wo es mit dem Oberflächenepithel in Verbindung geblieben ist, auf gleiche Weise ausbreitet, wie es entstanden ist, nämlich durch Umwandlung des normalen Epithels in carcinomatöses. — Damit wäre uns in solchen Stellen ein Abbild des entstehenden Krebses gegeben und die Möglichkeit, näheren Einblick in die ersten und jüngsten Bilder der Entwicklung des Krebses zu gewinnen. Es wäre möglich, daß sich die Ausbreitung des Carcinoms gegen das normale Epithel so vollzieht, daß einzelweise, unter Wahrung der Grenzlinien, normale Zellen durch krebsige ersetzt werden, wie etwa bei der Verknöcherung Knorpel durch Knochen ersetzt wird. Die Einzelheiten eines solchen Vorganges entziehen sich der histologischen Beobachtung, die immer nur einen augenblicklichen Zustand festhalten kann und über so schwer zu erfassende Vorgänge, wie den Ersatz einer Zelle durch eine andere, kaum befriedigende Aufklärung zu geben imstande ist: doch spricht es gegen die Natur der Krebse, gegen das ihnen innewohnende drängende und zerstörende Wachstum, wenn wir annehmen wollten, daß die Zerstörung des normalen Epithels und sein Ersatz durch das Carcinom in einer so vorsichtigen und gemäßigten Weise vor sich ginge, daß an der äußeren Begrenzung des Epithels nichts geändert würde. Noch wichtiger und beweisender ist der Einwand, daß wir von den verdrängten und ersetzten Epithelzellen irgendwelche Überreste finden müßten, sei es in Form von nekrotischen Zellen oder von nekrotischem Detritus, unter Umständen auch innerhalb phagocytierender Carcinomzellen. Davon ist nun nirgends die Rede: ohne irgendwelche Zwischen-

substanz oder Zwischenschicht grenzt das krebssige an das normale Epithel, die Carcinomzelle an die nicht carcinomatöse Zelle. Dieser Befund läßt sich am leichtesten erklären, wenn wir annehmen, daß, im Rahmen und unter Wahrung der normalen Epithelgrenzen, die Ausbreitung des Carcinoms innerhalb des Epithels in der Weise vor sich geht, daß normale Zellen, die an der Grenze des Krebses gelegen sind, in Carcinomzellen umgewandelt werden, d. h. daß *das Carcinom sich im Epithel durch Assimilation ausbreitet*. Auf diese Weise entstehen die oberflächlichen Beläge, die früher oder später durch Einsenken in die Tiefe zum infiltrativen Wachstum führen.

Der Ausdruck „Assimilation“ oder „Angleichung“ ist vielleicht deutlicher als der oft gebrauchte „appositionelles Wachstum“; „Umwandlung der Nachbarzellen“ ist wohl klar und kennzeichnend, aber umständlich. Für eine solche Möglichkeit haben sich u. a. *Orth, Hanse-mann, Lubarsch, Hauser*, gegen sie *Ponfick, Borst* und namentlich *Küstner* ausgesprochen. Der letztere sagt in einem Referat über Eierstocksgeschwülste: „Wir stehen doch heutigentags auf dem Standpunkt, daß jede Geschwulst nur durch Vermehrung ihres besonderen Geschwulstmaterials wächst.“ Auch *Ribbert* und seine Schule, *Borrmann* u. a. haben sich immer wieder gegen die Möglichkeit eines Wachstums durch Assimilation gewendet¹⁾.

In den beschriebenen Fällen vollzieht sich der Übergang vom normalen in das carcinomatöse Epithel schlagartig, ohne Zwischenstufen. Fast immer läßt sich von jeder einzelnen Zelle nach ihrer Lage zur Grenzlinie, sowie nach ihrer Form und Färbbarkeit genau sagen, ob sie dem normalen oder dem carcinomatösen Teil angehört. Die Umwandlung vollzieht sich offenbar in ganz kurzer Zeit, so daß wir in einem Schnitt nur zufällig und vereinzelt Zellen, unmittelbar an der Grenzlinie gelegen, vorfinden, deren Zuteilung zweifelhaft ist. Mit dieser schlagartigen Umwandlung stimmt es gut überein, daß, wie schon früher erwähnt, ein charakteristisches, präcarcinomatöses Stadium nicht feststellbar ist. Aus mehr oder weniger veränderten, entzündeten Epithelien entwickelt sich der Krebs, ohne daß eine spezifische Veränderung dieser Zellen vorher nachweisbar wäre. Wäre eine allgemeine, im Epithel gelegene Veränderung oder ein auf das Epithel von innen her, auf dem Blutwege, oder von außen her, durch Ausfluß usw. einwirkender Reiz die maßgebende Ursache für die fortschreitende krebssige Umwandlung, dann müßten wir allmähliche Übergänge oder zumindest diffuses Auf-

¹⁾ Wachstum durch Apposition oder Assimilation ist auch für andere Gewächse angenommen worden. So schreibt *Becher* über das Wachstum junger Myome: „Der Wachstumsreiz dehnt sich in dem betreffenden Muskelbündel des Myomstieles nach beiden Seiten aus . . . Die myomatöse Umwandlung greift auf den Stiel über.“

treten des Carcinoms finden und das ist nicht der Fall. Wir sehen die Umwandlung bzw. die Ausbreitung des Carcinoms nur an den Grenzen des bereits bestehenden Carcinoms. Das spricht eindeutig dafür, daß, ist das Carcinom einmal entstanden, für seine weitere oberflächliche Ausbreitung keineswegs irgendeine äußere oder innere Schädlichkeit, sondern nur die Assimilationskraft seiner eigenen Zellen maßgebend ist. Wäre für die fortschreitende Umwandlung des oberflächlichen Epithels in Carcinom eine außerhalb des Epithels gelegene Schädigung maßgebend, dann müßte mit dem Aufhören der Schädlichkeit auch die oberflächliche Ausbreitung aufhören. Diese Annahme ist, besser als irgendeine andere in der Genese des Carcinoms, der experimentellen Beantwortung durch das Teercarcinom der Mäuse zugänglich. Wir können jederzeit die äußere Schädlichkeit, die das Carcinom hervorruft, die Teerpinselung, unterbrechen oder auch abbrechen. Tun wir das in einem Stadium, in dem das Carcinom nicht mehr als einen kleinen oberflächlichen Belag bei vollkommen verschieblicher Haut gebildet hat und hören wir in diesem frühesten kenntlichen Stadium der Carcinombildung mit der Pinselung auf, so sehen wir trotzdem das Carcinom sich mit derselben Schnelligkeit weiterentwickeln und dieselbe Ausbreitung gewinnen, wie bei Vergleichstieren, bei denen die Pinselung über diese erste Phase hinaus regelmäßig fortgesetzt wird. Diese Beobachtung ist von zahlreichen Forschern (*Deelmann, Dreifuß, Lipschütz* u. a.) teils unabhängig, teils als wechselseitige Bestätigung der Befunde gemacht worden. Nach diesen aus dem Studium der Übergänge im vorgeschrittenen Carcinom erhobenen Befunden müßten wir uns die erste Entstehung des Carcinoms nicht etwa als eine allmähliche, diffuse Umbildung nach und nach atypisch werdender Zellen vorstellen, sondern als die plötzliche, jähe Umwandlung einer, vielleicht auch mehrerer Zellen vom normalen in den carcinomatösen Zustand, eine Umwandlung, der unspezifische Degenerationserscheinungen vorauszugehen scheinen. Um das sicher zu stellen, wäre es notwendig, ein Carcinom im frühesten Stadium, im ersten Beginn seiner Entstehung, zu untersuchen. Für diesen Zweck eignet sich das Mäusecarcinom nicht gut, da die Atypie bei ihm aus einem später zu erörternden Grunde (weil es aus einem höher differenzierten Epithel hervorgeht) nicht so deutlich entwickelt ist, wie etwa beim Portiocarcinom und wir eben in der Atypie bis jetzt das einzige Hilfsmittel haben, um histologisch im Frühstadium die Diagnose auf Carcinom stellen zu können.

Das Portiocarcinom eignet sich dazu besser; aber auch hier fehlen uns für die Erkennung des ersten Frühstadiums die histologischen Voraussetzungen, da wir noch nicht imstande sind, die Atypie durch bestimmte Merkmale und Kennzeichen auf histologischem Wege zu bestimmen. Einzelne mehr oder weniger atypische Zellen finden sich häufig

in entzündlich oder degenerativ verändertem Epithel, ohne daß wir imstande wären, die Art der Atypie, als bloß degenerativ oder bereits carcinomatös festzustellen.

Schauenstein schreibt (1908): „Wie nahe liegend wäre es, an der Hand der vorliegenden Befunde das wesentliche Merkmal der Carcinome in die morphologischen und biologischen Veränderungen der Epithelzellen zu verlegen und das pathologische Wachstum derselben nur als eine erst späterhin in Erscheinung tretende Folge dieser Zellerkrankungen aufzufassen. Ich sehe aber davon ab, in der Überzeugung, daß wir uns nicht hinreißen lassen dürfen, aus dem Untersuchungsergebnis eines einzigen Falles Schlüsse abzuleiten usw.“ —

Inzwischen haben sich Fälle genug an der Haut und an der Portio gefunden, die uns berechtigen, in der Umwandlung der Zellen, wo und soweit wir sie feststellen können, das entscheidende Kennzeichen des Carcinoms zu sehen.

Dreifuß und *Bloch* schreiben in ihrer Arbeit über das Teercarcinom der Maus: „Der Moment, wann die Geschwulst als malign anzusehen ist, läßt sich ebensowenig wie bei den spontanen menschlichen Carcinomen definieren. Die Polymorphie und Atypie der Zellen fällt als Kriterium außer Betracht, da sie in manchen Tumoren primär schon ganz in den Anfängen auftreten kann, wo von infiltrierendem Wachstum noch keine Rede sein kann und da andererseits sehr tief infiltrierende und destruierende Tumoren noch einen annähernd normalen Zelltypus aufweisen können. Viel einfacher und sicherer ist der klinische Begriff der Malignität an dem spontanen und nach Aussetzen der Bepinselung fortschreitenden Wachstum und vor allem an der Metastasenbildung und der Kachexie faßbar.“

Diese Auffassung ist wohl nur für die an zweiter Stelle genannten, tief infiltrierenden Geschwülste von annähernd normalen Zelltypus, worunter die Cancroide der Haut zu verstehen wären, annehmbar; für unsere histologischen Methoden ist ihr Zelltypus eben leider noch „annähernd normal“. Aber wenn es sich um die Untersuchung einer kleinen Probeexcision der Portio handelt, wäre es höchst unbefriedigend, mit der Diagnose der Bösartigkeit erst auf das fortschreitende Wachstum warten zu sollen.

Wenn die einzelne Zelle des Carcinoms von höchster Gewebsreife vollkommen mit dem normalen Zelltypus übereinstimmt, so ist das eben in der Unvollkommenheit unserer Methodik gelegen. Zwei biologisch so verschiedene Zellen, wie eine normale und eine carcinomatöse Epithelzelle können nicht gleich sein, auch morphologisch nicht; sie müssen ihrer verschiedenen Funktion nach auch verschieden gebaut und zusammengesetzt sein. Wir können cytologisch den Unterschied nur noch nicht nachweisen. Erst durch das gehäufte Auftreten und, wenn man so sagen darf,

die Regelmäßigkeit der Atypie mehrerer, zusammenhängender Zellen ist uns bis jetzt die Möglichkeit der histologischen Carcinomdiagnose gegeben. Nun ist die Atypie ein Merkmal, das verschiedene Carcinome in verschiedener Weise zeigen. Carcinome von hoher Gewebsreife sind fast immer weniger atypisch, als niedrig differenzierte und da der Differenzierungsgrad der Carcinome in der Mehrzahl der Fälle dem Differenzierungsgrad ihres Muttergewebes nahe steht, finden wir im allgemeinen die Carcinome der Haut als eines hochdifferenzierten Organs höher ausgereift als die Carcinome der Portio, die dem funktionell niedriger stehenden, nicht verhornenden Portioepithel entstammen. Aus diesem Grunde ist bei den Hautcarcinomen die Atypie durchschnittlich eine viel geringere und der Unterschied zwischen dem carcinomatösen und dem nicht carcinomatösen Epithel ein kleinerer, soweit er histologisch nach unseren Methoden faßbar ist.

Was die Frühformen des Cancroids und des Basalioms betrifft, verfügen wir über Beobachtungen; aber diese beiden Formen, obwohl die eine die reifste, die andere die unreifste ist, zeigen gewöhnlich geringe Atypie. Über das Anfangsstadium jener Form, die die größte Atypie aufweisen kann, der *Bowenschen* Dermatoze, sind wir, ihrer Seltenheit entsprechend, am wenigsten unterrichtet. Es ist weit schwieriger, etwa bei einem Cancroid der Haut die Grenzlinie zwischen normalem und carcinomatösem Epithel so scharf zu ziehen, als es bei den Portiocarcinomen nach unseren Befunden der Fall ist. Es soll hier nicht die Rede sein von jenen sehr seltenen Fällen, in denen die Abgrenzung unscharf wird, und zwar dadurch, daß sich das Carcinom durch Außendring einzelner Zellen, durch Ausschwärmen von Carcinomzellen im Epithel ausbreitet, Fälle wie sie z. B. *Borst* bei einem Fall von Lippencarcinom beschrieben hat¹⁾, sondern von jenen Fällen, in denen bei Carcinomen von höchster Gewebsreife verhornende Zapfen in das Bindegewebe der Cutis eindringen, unter ganz geringer, oft nur an den tiefsten Stellen

¹⁾ Die Deutung solcher Befunde (siehe auch Fall Nr. 15 633, S. 353) wird dadurch erschwert, daß das Epithel eben nicht aus vollkommen gleichen und gleichwertigen Zellen besteht, sondern daß auch bei morphologischer Übereinstimmung eine latente Differenz in den einzelnen Zellen besteht. Morphologisch liegt nichts anderes und nicht mehr vor, als daß im normalen Epithel jenseits des Carcinoms, vereinzelte Zellen liegen, die mehr oder weniger Carcinomzellen gleichen (*Pronai*, S. 606, *Schottländer-Kermauner*, S. 585), nur ist zweierlei möglich; entweder sind es Carcinomzellen, die in das normale Epithel ausgewandert, vielleicht auch ihren carcinomatösen Charakter teilweise eingebüßt haben, — unwahrscheinlich, da wir eine Rückverwandlung carcinomatöser Zellen in normale nirgends auch nur angedeutet finden. Die zweite Möglichkeit, die Assimilation des normalen Epithels an das carcinomatöse findet, dem ungleichen Charakter der Zellen dieses entsprechend, in den einzelnen Zellen verschieden rasch statt. Diese zweite Annahme hat aller Wahrscheinlichkeit für sich und wird durch die ungleiche Verteilung der Vakuolen und Einschlüsse gestützt.

der eingedrungenen Zapfen kenntlicher Zellatypie. In solchen Fällen mag es den Anschein haben, als wäre der Übergang ein allmählicher, ja selbst, als wäre die Atypie erst nach der Invasion entstanden. Ich glaube, daß es methodisch nicht richtig ist, aus diesen Fällen, in denen die Bestimmung der Abgrenzung nicht möglich ist, allgemeine Schlüsse zu ziehen. Wir dürfen zur Feststellung des wahren Sachverhaltes nicht die Fälle heranziehen, in denen unsere Wahrnehmung versagt, sondern jene, in denen sie zu einem positiven Ergebnis führt; das sind aber jene Fälle, in denen der Übergang mit aller Schärfe erkennbar ist. In diesen Fällen erfolgt er plötzlich und unvermittelt, oder besser gesagt, er erfolgt dort für unsere Wahrnehmung plötzlich, wo unsere histologische Methodik es zuläßt den Unterschied zwischen den carcinomatösen und normalen Zellen morphologisch zu erfassen; in dem anderen Falle, im Falle des Carcinoms von hoher Gewebsreife, sind wir nur zu der Aussage berechtigt, daß wir den Übergang von den normalen zu den carcinomatösen Zellen nicht feststellen können, da wir die carcinomatösen von den normalen Zellen morphologisch nicht eindeutig trennen können. Dieser Mangel eines eindeutigen histologischen Merkmals ist der wahre Grund des vermeintlich allmählichen Überganges. Wären wir histologisch so weit bei einem solchen Cancroid mit Sicherheit sagen zu können, diese Zelle ist normal, diese carcinomatös, dann könnten wir Sicheres über die Abgrenzung aussagen, wahrscheinlich, daß sie so unvermittelt und übergangslos erfolgt, wie bei jenen Fällen, die uns infolge des morphologischen Merkmals der Polymorphie die Feststellung der Abgrenzung auch mit unseren heutigen Färbemethoden erlauben. So lange aber unsere histologische Technik bei einem Cancroid die Unterscheidung der einzelnen Zellen in normale und carcinomatöse nicht zuläßt, so lange entbehrt jede Aussage über die Art der Abgrenzung der Berechtigung.

Was bisher über die cytologische Diagnose des Carcinoms vorliegt, sind wenige und tastende Versuche; was *Karg*, *Amann*, *Franqué* u. a. als Unterscheidungsmerkmale der Carcinomzellen von den normalen angegeben haben, hat immer nur Geltung für den besonderen Fall, von dem diese Merkmale gewonnen sind, oder für verwandte, ähnliche Fälle, nie allgemeine Geltung.

Unsere histologische Methodik gestattet uns bei allen morphologischen und färberischen Differenzierungen noch nicht irgendein bestimmtes Kennzeichen anzugeben, nach denen wir eine pluripotente embryonale Zelle, die ganze Organe aus sich zu bilden vermag, von einer ausgereiften Zelle zu unterscheiden vermöchten, die höchstens sich selbst zu reproduzieren imstande ist. Wir dürfen deshalb auch nicht annehmen, daß Zellen in einem Cancroid, die wir nach ihrem Aussehen nicht voneinander unterscheiden können, auch wirklich gleichwertig

sind. Hätten wir feinere histologische Methoden zur Verfügung, so könnten wir vielleicht auch hier, was wir beim Carcinom von niederer Gewebsreife leichter imstande sind, die scharfe Scheidung des normalen vom krebsigen Teil durchführen.

Eine Bestätigung dieser Vorstellungen können wir, wie gesagt, nur von der Untersuchung ganz früherer Bilder der Krebsentwicklung erwarten. Unter den im Beginn beschriebenen Frühfällen von Carcinom ist kein Fall, der ein so frühes, nur aus wenigen Zellen bestehendes Stadium darbieten würde. Die polypösen, sowie die bereits in die Tiefe wuchernden Fälle sind als vorgeschrittenere von vornherein auszuscheiden. Nur der erste und zweite Fall kommen, da bei ihnen das Carcinom noch vollkommen oberflächlich ist, für diese Frage in Betracht. Der zweite Fall, mit seiner ausgedehnten oberflächlichen Ausbreitung ist bereits näher besprochen worden, so daß nur der erste, der achte und der neunte in Erwägung zu ziehen sind. In diesen beiden Fällen finden wir ein ausschließlich oberflächliches Carcinom von geringer Ausdehnung. In beiden Fällen beginnt das Carcinom plötzlich und unvermittelt, mit linienförmiger Abgrenzung gegen das normale Epithel. Im ersten Falle endet er am äußeren Muttermund, im Falle Nr. 16688, S. 301, grenzt es sich beiderseits gegen normales Epithel ab, auf der einen Seite geradlinig, unter Wahrung der unteren Epithelgrenze, auf der anderen Seite unter Bildung eines etwas in die Tiefe vorspringenden, bereits infiltrativ vordringenden Zapfens, der an einem Ende noch einen weiteren kleinen Vorsprung enthält. Vermutlich ist dies der erste und ursprüngliche Beginn des Carcinoms, dessen Abgrenzung durch die stark entzündliche Infiltration, durch die mit dem beginnenden Tiefenwachstum verbundene Verwerfung der Schichten weniger deutlich geworden ist. Der Tiefe nach ist die Ausdehnung des Carcinoms eine so geringe, daß es bereits auf dem vierten Serienschnitt verschwindet. Wenn also auch diese jungen Carcinome im Vergleich mit den vorgeschrittenen Fällen nichts neues ergeben, so ergeben sie doch auch nichts anderes; auch sie zeigen in voller Schärfe plötzliche, übergangslose Umwandlung von normalen zu carcinomatösen Epithelzellen.

In diesen Zusammenhang gehört auch ein Fall (15051, Abb. 47), der durch das Verhalten von normalem und carcinomatösem Epithel ein besonders bezeichnendes Beispiel für die biologischen Beziehungen dieser beiden Gewebe gibt:

Es handelt sich um eine Excision aus dem Collumcarcinomrezidiv einer 40jährigen Frau. Das ausgeschnittene, über kirschengroße Gewebsstück erweist sich bei der histologischen Untersuchung als ein weit verzweigtes Maschenwerk anastomosierender epithelialer Stränge von verschiedener Dicke und Breite, zwischen denen Reste eines bindegewebigen Stromas in Form größtenteils lockerer, ödematöser, entzündlich infiltrierter Bälkchen mit erweiterten und gestauten Gefäßen erhalten sind. Die Stauung führt, namentlich an der Oberfläche, zu sinus-

artigen Räumen, deren Begrenzung aber nur aus einer einfachen Lage von Endothel besteht. Das Epithel, das das Balkenwerk bildet, besteht aus verschiedenen großen, blasigen Zellen, in deren meist leeren oder von blaßgefärbten Protoplasmaresten refüllten Kammern kleine dunkle, ovale Kerne von wechselnder Größe liegen. An der Oberfläche jedoch ist noch vielfach das normale Epithel erhalten, das eine pallisadenartige Basalschichte und eine gut ausgebildete Stachelzellenschicht mit deutlichen Interzellularbrücken zeigt, sowie eine schmale oberflächliche Schicht kernhaltiger, flacher Lamellen. Dieses nicht carcinomatöse Epithel zeigt wohl stellenweise Ödem in seinen mittleren Schichten, nirgends aber Atypie oder entzündliche Infiltration. Es steht mit dem carcinomatösen Teil durch zahlreiche Anastomosen in Verbindung, teilweise wächst es in das Carcinom ein und um-

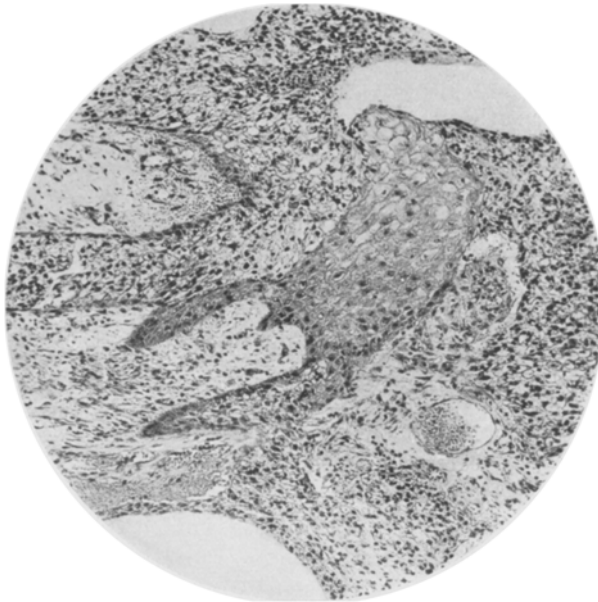


Abb. 47. 60fache Vergr. Normales dunkles, großzelliges und carcinomatöses helles, kleinzelliges, blasiges Epithel aus dem Collumcarcinomrezidiv einer 40jährigen Frau. Die Epithelien grenzen sich scharf voneinander ab, ohne daß die von ihnen gemeinsam gebildeten Balken dort, wo die Abgrenzungslinie die Basalis trifft, eine Knickung oder Verschiebung der Basalis zeigen würden.

gekehrt finden sich Carcinombalken, die an das normale Epithel anstoßen und innerhalb desselben weiterwachsen. Dieses Ineinanderwachsen der beiden Epithelien geht so weit, daß an einzelnen Stellen Carcinombalken allseitig von normalem Epithel umgeben sind oder daß dem normalen Epithel ein aus Carcinom bestehender Retezapfen aufsitzt; an anderen Stellen wiederum ein Bälkchen, das die Verbindung zwischen Carcinom und Epithel bildet, zum Teil aus dem einen, zum Teil aus dem anderen Gewebe besteht, wobei die beiden Gewebe durch stufige oder zackige Abgrenzung miteinander verzahnt sind. Immer ist die Abgrenzung zwischen Carcinom und Epithel haarscharf, die blasigen Zellen des Carcinoms lassen sich mit voller Sicherheit von den dunkelrot gefärbten des normalen Epithels unterscheiden, so daß nirgends, an keiner Übergangsstelle, ein Zweifel über die Zugehörigkeit einer Zelle auftreten kann. Die Grenze zwischen normalem und

carcinomatösem Epithel verläuft nun ohne jede Beziehung zu der äußeren Abgrenzung der Epithelbänder gegen das Stroma. Trotzdem innerhalb dieser Grenze Carcinom und normales Epithel mehrfach wechseln, verläuft die Epithel-Stroma-Grenze vollkommen ungestört, geradlinig oder leicht geschwungen und nicht die kleinste Knickung verrät, daß die Basalschicht teils von Carcinom, teils von normalem Epithel gebildet ist. Untersucht man die Zellen des normalen Epithels, wo sie an das Carcinom grenzen, so findet man bei den an der Grenzlinie gelegenen Zellen das Protoplasma oft blasser, heller gefärbt, von blasiger oder schaumiger Struktur. Diese Umwandlung findet sich aber immer nur bei den unmittelbar an das Carcinom anstoßenden Zellen. Schon die nächst angrenzende Zelle zeigt normale Färbbarkeit und normale Struktur des Protoplasmas. Der innige Zusammenhang zwischen Carcinom und normalem Epithel, das Wechseln dieser beiden Gewebe ohne Störung des Gesamtverlaufs des Epithels, läßt sich unmöglich aus einem sekundären Zusammenhang oder Zusammentreffen erklären, sondern nur aus einer innerhalb des Epithels vor sich gehenden Umwandlung. Das schaumige Protoplasma mancher an der Gewebsgrenze gelegener, noch normaler Zellen spricht mit dafür, daß es sich hier um einen unmittelbaren, schlagartig erfolgenden Übergang von normalen in Carcinomzellen handelt und daß auch in diesem Falle die Ausbreitung des Carcinoms durch assimilierende Umwandlung des normalen Epithels erfolgt. Es erscheint bemerkenswert, daß die intraepitheliale Ausbreitung nicht nur im Früh- oder Reifestadium, sondern auch noch in einem Späts stadium auf gleiche Weise vor sich geht.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Übergang von der normalen zur carcinomatösen Zelle sich auch nach der Entstehung der Geschwulst bei ihrer oberflächhaften Ausbreitung im Epithel regelmäßig durch schlagartige Umwandlung abspielt. So wie das Vordringen in die Tiefe durch Vermehrung des eigenen Zellbestandes erfolgt, so erfolgt die Ausbreitung an der Oberfläche durch Umwandlung der normalen Nachbarzellen, durch Assimilierung der gesunden an die krebsigen Zellen. Diese *Angleichung* erfolgt sprungweise, in derselben Art, wie wahrscheinlich in einer oder mehreren einzelnen Zellen der erste Beginn des Krebses entsteht; die Umwandlung vollzieht sich so rasch, daß wir histologisch nur an der Grenzlinie, und auch da nur undeutlich, Zeichen dieses Vorganges nachweisen können. Vorstadien, die diese Umwandlung, die sich späterhin unter dem Einfluß benachbarter, berührender Krebszellen ohne weiteres vollzieht, bei ihrem ersten Auftreten, d. h. bei der Entstehung des Carcinoms, begünstigen, aber nicht zwangsläufig verursachen, finden wir in Form hauptsächlich den Kern betreffender Degeneration vorwiegend ödematöser Art. Aber auch wenn sie noch so stark ausgeprägt sind, ist die Umwandlung derartiger Zellen in Krebszellen keine quantitative, sondern eine qualitative Veränderung¹⁾.

¹⁾ Wir verdanken G. Schwarz die Aufdeckung eines *biologisch qualitativen* Unterschiedes zwischen normalen Zellen und den Zellen der bösartigen Geschwülste; er hat in letzter Zeit einen anscheinend gesetzmäßigen Unterschied zwischen gutartigem und bösartigem Wachstum beschrieben und analysiert: während normales Gewebe bei wiederholter Bestrahlung gleichbleibende oder zunehmende Empfindlichkeit zeigt, nimmt die Empfindlichkeit bösartiger Blastome bei wiederholter Röntgeneinwirkung ab. Wenn dieser Unterschied auch praktisch diagnostisch

Es sei hier ein Vergleich gestattet; so wie wir zahlreiche, chronische oder akute Zustände kennen, die dem Tod vorausgehen, ihn bedingen und zur Folge haben, oft anscheinend in ihn allmählich übergehen, wie aber zwischen einem Kranken oder Sterbenden und einem Toten immer, auch bei scheinbar allmählichem Übergehen ein scharfer, eindeutiger Unterschied besteht, so leiten „präcanceröse“ Degenerationen manchmal anscheinend allmählig zum Carcinom selbst über; trotzdem bleibt der letzte und entscheidende Schritt, der die wenn auch schwerst degenerierte Zelle zum Bestandteil einer bösartigen Geschwulst macht, eine Wesensänderung, die der Zelle schlagartig einen vollkommen veränderten biologischen Charakter verleiht. Wie der Unterschied zwischen einem Gesunden und Kranken ein gradueller, der zwischen einem Kranken und einem Toten ein wesenshafter ist, so sind normale und präcanceröse Zellen graduell, präcarcinomatöse und carcinomatöse Zellen grundsätzlich voneinander verschieden. Der Vergleich stimmt auch darin, daß der Übergang vom gesunden Menschen zum Kranken umkehr-

nicht verwertbar ist, erscheint er doch vom biologischen Standpunkt von größter Bedeutung, zumal wir zwar über sehr viele Grad-, aber nur über sehr wenig grundsätzliche Unterscheidungsmerkmale zwischen gut- und bösartigem Wachstum verfügen; *G. Schwarz* führt die gesteigerte Wachstumsenergie der Rezidive nach Röntgenbehandlung auf eine durch die Bestrahlung hervorgerufene Auslese zurück, bei der die weniger widerstandsfähigen Zellen vernichtet und nur die röntgenfesten Zellen erhalten bleiben; von diesen geht dann ein röntgenfestes Rezidiv aus. Auch dieser Befund spricht dafür, daß die Umwandlung in Carcinom, wenn auch vorerst nur in einzelnen Zellen, aber doch schlagartig vor sich geht. Wären im sog. präcarcinomatösen Stadium Übergangsformen vorhanden, so müßte sich wohl auch der Fall ergeben, daß in einem klinisch sehr frühen Stadium, das vorläufig nur den Eindruck einer Entzündung macht, doch einzelne Zellen schon carcinomatösen und evtl. röntgenresistenten Charakter gewonnen haben, es müßte dann ein oder das andere Mal bei auch nur kurzer oder auch nur einmaliger Bestrahlung eines solchen Prozesses, z. B. eines entzündeten Geschwürs, zu einem röntgenfesten Carcinom (genau genommen, Carcinom-Rezidiv) kommen — was aber nicht bekannt ist. Gutartige Wucherungen, z. B. Kondylome, die, wie *Schwarz* hervorhebt, abnehmende Röntgenempfindlichkeit nicht erkennen lassen, bestehen eben durchwegs aus Zellen, die biologisch, den Strahlen gegenüber, normalen Zellen gleichzusetzen sind, und sich wie diese verhalten; erst mit der vollendeten bösartigen Umwandlung treten röntgenfeste Zellen auf, die die Bestrahlung überdauern und von denen das röntgenfeste Rezidiv ausgeht. Das Auftreten der Eigenschaft „malign“, was Wachstumsenergie betrifft, erfolgt offenbar gleichzeitig mit dem Auftreten der Eigenschaft „röntgenfest“ durch eine *sprunghafte* Mutation. *Schwarz* schreibt: Wenn ich oben von einer nach langer Vorbereitung sprunghaft auftretenden neuen Zellart beim Entstehen des (Röntgen-, Teer-, Arsen-, Spiropteren-) Carcinoms und jetzt bei dem Röntgenfestwerden der malignen Blastome von der Vererbbarkeit einer neuen Eigenschaft gesprochen habe...; seine auf strahlungsbiologischer Grundlage beruhende Ansicht stimmt vollkommen mit den Ergebnissen unserer morphologischen Untersuchung überein: lange Vorbereitung, präcanceröses Stadium aber noch kein Carcinom („Prämutationsperiode“ nach *de Vries*), und plötzliches sprung- oder explosionsartiges Auftreten des Carcinoms.

bar sein kann, wie der von der normalen zur erkrankten, präcarcinomatösen Zelle, der Übergang vom Kranken zum Toten nicht umkehrbar ist, wie der Übergang von der präcarcinomatösen in die Carcinomzelle.

Literaturverzeichnis.

- Abramow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **132**. — *Bierich*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **18**. — *Borst*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1904. — *Buzzi*, Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **23**. — *Charrin*, Zeitschr. f. Pathol. 1894. — *Ciliano*, Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **46**. — *Deelmann*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**. 1924. — *Dreifuß* und *Bloch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**. 1922. — *Dreysel* und *Oppler*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1895. — *Ernst*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **130**. — *Ferroni* und *Mazzani*, ref. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **17**. 1893. — *Frieboes*, Dermatol. Zeitschr. **31**. 1920. — *Gins*, Zeitschr. f. H. **86**. 1918. — *Grütz*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**; Dermatol. Wochenschr. 1924. — *Hauser*, Zentralbl. f. pathol. Anat. **98**; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **22**. 1897; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **108**. — *Herxheimer*, Dermatol. Zeitschr. **23**. 1916. — *Hückel*, Zeitschr. f. pathol. Anat. 1898, 2. Suppl.-Heft. — *Kaufmann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **97**. — *Krompecher*, Zeitschr. f. Gynäkol. **81**. — *Lahm*, Arch. f. Gynäkol. **115**; Dtsch. med. Wochenschr. 1913. — *Lauche*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **152**. — *Lipschütz*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**. — *Lorberbaum* und *P. G. Unna*, Dermatol. Wochenschr. **81**. — *Lubarsch*, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **1**, **2**. 1895; **1**, 1894. — *Lukmann*, Dermatol. Wochenschr. 1924. — *Manasse*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **147**. — *Martinotti*, Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle **64**. 1923; **55**, 1914; Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie **41**. — *Miller*, Arch. f. Gynäkol. **91**. 1910; **101**. 1914. — *Möller*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **19**. — *Monti*, Congr. med. int. Rom 1894. — *Nissen*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**. 1924. — *Petersen*, Beitr. z. klin. Chir. **32**. 1901. — *Pfeiffer*, Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **18**. 1895. — *Ribbert*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1894. — *Ritter*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **50**. — *Roncali*, Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. 1, Orig. **18**. — *Roosen*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923. — *Saltykor*, Zentralbl. f. pathol. Anat., Erg.-Bd. **19**; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **153**. — *Schauenstein*, Arch. f. Gynäkol. **85**. — *Schottländer-Kermauner*, Uteruscarcinom. 1912. — *Schwarz, G.*, Strahlentherapie **16**. — *Sußmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913. — *Ullmann*, Act. oto-Car. **5**. — *Unna*, Monatsschr. f. prakt. Dermatol. 1894. — *Virchow*, Die krankhaften Geschwülste. Bd. 1. 1863. — *Wasielewski*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1901. — *Wile*, Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **48**.