

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen. — Direktor: Geh. Rat
Professor Dr. G. Hauser.)

Beitrag zur Frage der Innervation der Geschwülste.

Von

Dr. Ernst Herzog,
I. Assistent des Instituts.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. Dezember 1927.)

Die Beziehung des Nervensystems zu den Geschwülsten hat naturgemäß ein starkes Interesse und so einfach die Beantwortung dieser Frage scheint, so wurden bisher doch mancherlei Lücken und Widersprüche offen gelassen. *B. Fischer*¹ sagt in seiner allgemeinen Geschwulstlehre: „Erblickt man in der Funktion des Zentralnervensystems das synthetische Lebensprinzip, das die Grundlage der Individualität des Körpers ist und seine Einheit und Ganzheit schafft (*A. Müller*), so wird man schon a priori zur Vorstellung gedrängt, daß die Geschwulst, da sie ja die Einheit des Körpers durchbricht und sich seinen Wachstumsgesetzen nicht unterordnet, keine Beziehung zum Nervensystem besitzt.“ So erscheint es fast selbstverständlich, daß man in den Geschwülsten eigentlich keine Nerven zu erwarten hat, die speziell der Innervation der Gewächszellen dienen. So selbstverständlich das klingen mag, so ist es noch keineswegs erwiesen und es liegen leider noch außerordentlich wenig exakte histologische Untersuchungen über diese Frage vor. Zum Teil mag das wohl an der Schwierigkeit der Technik der zuverlässigen Darstellung der Nerven liegen, z. T. aber auch wohl daran, daß man eben von vorneherein nichts erwartete. Auffallend ist in der ganzen vorliegenden Literatur, mit Ausnahme der Arbeit von *K. Meyer*¹⁰ über diese Fragen, daß man entweder schlechthin von Geschwülsten, oder allenfalls von „gutartigen und bösartigen Tumoren“ spricht, ohne sich offenbar darüber klar zu sein, daß der Begriff der Geschwulst an sich doch ein sehr weiter ist und daß die verschiedenen Gewächse doch auch biologisch sehr ungleichwertig sind. Außerdem ist es gerade mit Hinblick auf die Frage der Innervation einer Geschwulst doch von sehr großer Bedeutung, ob man die Primärgeschwulst oder eine Metastase vor sich hat, was, soweit wir es übersehen, keineswegs genügend beachtet wurde. Wir werden jedenfalls gerade hierauf später noch zu sprechen

kommen. Die bisher vorgenommenen Untersuchungen können im wesentlichen in zwei Gruppen gegliedert werden: einmal in diejenigen, die nach der eigentlichen Innervation der Geschwulst fragen, worunter also die spezifische Versorgung der Gewächszellen selbst mit motorischen, secretorischen, sensiblen, oder gar trophischen Nerven, wenn es solche überhaupt gibt (siehe später), zu verstehen ist und wobei cerebrospinale und sympathische Fasern mit ihren Endapparaten beteiligt sein können. Ferner finden wir eine große Anzahl von Untersuchern, die sich die besondere Frage der Abhängigkeit des Geschwulstwachstums vom Nervensystem vorgelegt haben. Wir haben uns bei unseren Fällen lediglich gefragt, ob die untersuchten Geschwülste und ihre Metastasen spezifisch innerviert sind, d. h. ob Nerven mit Endigungen auch an die Geschwulstzellen selbst herantreten, sei es um die Sensibilität, Motilität, oder gar eine besondere Funktion wie z. B. Sekretion zu vermitteln, schließlich auch, um die Geschwulst in ihrem Wachstum und ihrer Ernährung zu beeinflussen. Ehe wir im einzelnen darauf zu sprechen kommen, möchten wir kurz über die Befunde anderer Untersucher berichten.

Der Amerikaner *Young*¹⁶ hat 1897 in 11 Fällen von menschlichen Sarkomen, Carcinomen und Myxomen mit der modifizierten Ehrlichschen vitalen Methylenblau-Methode an Operationsmaterial Nerven in den Geschwülsten selbst nachgewiesen, er wagt aber nicht zu entscheiden, welche Rolle sie spielen, zum Teil hält er sie für vasomotorische Nerven. Der Nachweis von neugewachsenen Nerven, sowie von Nervenendigungen in den Geschwülsten ist ihm nicht gelungen. *K. Meyer*¹⁰, der im ganzen etwa 10 echte Geschwülste und zwar vorwiegend Myome, aber auch Carcinome, Sarkome und Fibrome mit der Bielschowsky-Methode auf Nerven untersuchte, kam zu der Ansicht, daß die Spontangeschwülste frei von Nervenverbindungen sind. *Goldmann*², der die Gefäßversorgung der Gewächse untersuchte, fand auch des öfteren mit der Weigertschen Markscheidenmethode beim Sarkom und Carcinom mitten in der Geschwulst unversehrte Nervenfasern und hielt sie für erhaltene, die ja bekanntlich Geschwülsten gegenüber sehr widerstandsfähig sind. *Nakamoto*¹² leugnet zwar die Innervation bösartiger Geschwülste, was er an experimentell erzeugten Tumoren nachweisen konnte, jedoch hält er die Innervierung gutartiger Geschwülste für erwiesen.

Neuerdings nun haben sich *Itchikawa, Kotzareff, Baum* und *Uwato*^{5, 6, 7} mit verschiedenen histologischen Methoden, wie der Ehrlichschen Methylenblau- und der Bielschowskyschen Silbermethode der Lösung dieser Frage zugewandt und sind beim experimentell erzeugten Teerkrebs des Kaninchens zu der Ansicht gekommen, daß sich sowohl im Stroma, als auch zwischen den Krebszellen selbst reichlich gewucherte, neugebildete Nerven mit Endigungen finden und sie ziehen daraus den Schluß, daß das Wachstum der Geschwulst durch ihre Innervation bedingt ist. Durch die ihrer Arbeit beigegebenen Abbildungen suchen sie diesen Beweis zu bekräftigen, wir sind jedoch von der Beweiskraft ihrer zum Teil sogar recht schlechten Bilder ebensowenig überzeugt wie *B. Fischer* (a. a. O.) und halten die Mehrzahl der dort als Nerven abge-

bildeten Fasern für Bindegewebsfasern, die sich ja bekanntlich auch mit den Nervenmethoden u. a. darstellen lassen; im einzelnen werden wir darauf noch bei unseren Befunden zu sprechen kommen (siehe S. 544). Einen sehr wertvollen Beitrag hat jüngst in einer Dissertation der Holländer *H. W. Julius*⁸ geliefert, indem er auf die Mäusehaut verschiedene Reize ausühte, vor allem Teerpinselungen und darnach die Reaktion des Nervengewebes der Umgebung, sowie innerhalb der experimentell erzeugten Neubildungen untersuchte. Es stellte sich dabei heraus, daß verschiedene Reize, je nach ihrer Stärke zunächst ein starkes Wachstum der Nervenfasern an der betreffenden Stelle hervorrufen; so kommt es nach Teerpinselung sogar zu Hyperinnervation, d. h. es sprossen die Nerven ungewöhnlich stark aus. Entsteht dann ein Carcinom, so bleibt es völlig frei von Nerven, ebenso besitzt das gutartige, experimentell erzeugte Papillom zunächst keine Nerven, besteht es aber länger, so wachsen später neue Nerven hinein. Dieser Befund weicht darin von dem oben beschriebenen der japanischen Forscher stark ab, daß hier lediglich eine Wucherung der Nerven im Anfangsstadium der Teerpinselung und zwar nur im Mutterboden beobachtet wurde, niemals aber in der entstehenden Geschwulst selbst, mit Ausnahme des länger bestehenden Papilloms. *Nakamoto*¹² kam nach Teerpinselung von Kaninchen zwar auch zu dem Ergebnis, daß die entstehende Geschwulst frei von Nerven ist und die bösartigen Geschwülste sich überhaupt unabhängig vom Nervensystem entwickelten, jedoch konnte er in der mit Teer gepinselten Haut nur Degeneration der Hautnerven, aber keine Wucherung wie *Julius* beobachteten, eine Tatsache, die nach *Julius* ihre Erklärung wohl dadurch finden läßt, daß es auf den Grad des Reizes ankommt; ist derselbe schwächer, so findet man Wucherung der Nerven, ist er dagegen stark, so degenerieren sie. Der Schluß *Nakamotos*, daß gutartige Geschwülste eigentlich immer nerverhaltig sind, ist zu weitgehend und von ihm selbst nicht bewiesen.

Auch *Martynoff*¹⁷ hat kürzlich über die Anwesenheit von Nervenfasern bei 3 Fällen von experimentellem Teercancroid bei Mäusen und 4 Fällen von menschlichem Lippencarcinom berichtet. Er hat sich dabei der vitalen Methylenblau-methode nach Ehrlich und der Golgi-Methode bedient. Das wichtigste an seinen Befunden ist die Tatsache, daß er die Nerven als neugebildete deutet, weil die feinsten Fasern Wachstumsconi zeigen und z. T. die Carcinomzellen selbst umflechten. Leider konnten wir noch nicht in den Besitz der noch im Druck befindlichen Originalarbeit gelangen. Soweit wir uns aus der kurzen Mitteilung und den uns liebenswürdigerweise übersandten Abbildungen schon ein Urteil erlauben können, ließen sich die Fälle mit experimentellem Teerkrebs mit denen von *Julius*⁸ unter Umständen in Einklang bringen; auch die bei menschlichen Lippencancroiden gefundenen gesproßten Nerven mit ihren Wachstumsconi wären als Ausdruck einer besonderen Reizwirkung aufzufassen.

Viel ausgiebiger fast hat man sich der Frage der Abhängigkeit des Wachstums überhaupt und des Geschwulstwachstums vom Nerven-

system und zwar speziell vom Sympathicus zugewandt und hierüber liegen eine ganze Anzahl experimenteller, aber leider auch zum großen Teil nicht genügend histologisch begründeter Untersuchungen vor.

*P. Weiss*¹⁵ hat eine bemerkenswerte Arbeit über die Abhängigkeit der Regeneration entwickelter Amphibienextremitäten vom Nervensystem veröffentlicht und darin den Begriff des „Gestaltungstonus“ geprägt. Er sagt darüber folgendes: „Die Proliferationsfähigkeit an der Wundfläche ist nervenunabhängig, nur damit das Material zur Formbildung gelangen kann, bedarf es der nervösen (unspezifischen) Einwirkung. Die Nervenwirkung scheint nun von der Art der ‚tonischen‘ Wirkungen zu sein, d. h. sie liefert dem Material einen realisierenden unspezifischen Dauererregungszustand, welcher für das Zustandekommen von Gestaltausbildung allgemein erforderlich scheint („Gestaltungstonus“).“ Wie *Weiss* vermutete, *Schotté*¹⁴ aber experimentell sehr schön beweisen konnte, ist der Sympathicus verantwortlich für die Regeneration der Glieder bzw. für den „Gestaltungstonus“ bei der Regeneration.

Diese Ergebnisse, die *Weiss* und *Schotté* an Tritonen bei der Regeneration von Gliedmaßen nach Absetzung erhalten haben, stimmen mehr oder weniger trotz der anderen Verhältnisse bei der Regeneration und bei anderen Tieren, auch mit denen japanischer und amerikanischer Forscher überein, die experimentelle Studien über den Einfluß des Nervensystems auf das Wachstum von Geschwülsten bei Säugetieren machten. Wir möchten hier nur einige Arbeiten herausgreifen.

*Kimura*⁹ berichtet, daß nach der Durchschneidung der Zungennerven einer Seite bei Kaninchen deutliche atypische Epithelwucherung an der ausgeschalteten Seite auftrat und zwar nur bei Ausschaltung des Sympathicus. *Kimura* macht dafür die durch die Störung der Vasomotoren verursachte Hyperämie und im Anschluß daran die Veränderung des Ernährungsumsatzes hauptsächlich verantwortlich. Die Amerikaner *Pearce* und *van Allen*¹³ haben weitere Versuche gemacht, indem sie bei Kaninchen, denen sie Gewächse überpflanzt hatten, den Sympathicus ganz oder teilweise entfernten. Dabei zeigte sich, daß sich die Gewächse bei den nicht operierten Vergleichstieren viel stärker entwickelten, als bei den operierten. Als Erklärung führen die Verfasser eine Störung der tierischen Widerstandsfähigkeit durch die Schädigung des sympathischen Systems an. Histologische Untersuchungen liegen leider nicht vor.

Auch in einer neueren Arbeit von *Heim* und *Tinoczi*¹⁸ wird mitgeteilt, daß bei Geschwulsträten, denen man den Halssympathicus reseziert hatte, deutlich das Geschwulstwachstum begünstigt wurde, woraus man auf einen hemmenden Einfluß des Sympathicus auf das Geschwulstwachstum schloß. Histologische Untersuchungen fehlen auch hier.

Alle diese Befunde stehen mit Ausnahme der von *Pearce* und *van Allen*¹³ ganz im Einklang miteinander und mit denen von *Itchikawa*, *Kotzareff*, *Baum* und *Uwatoko*^{6, 7}, die beim experimentellen Teerkrebs von Maus und Kaninchen ebenfalls Nervendurchschneidungen gemacht haben. Sie fanden dabei, daß das Gewächs sich rascher an der Seite der Sympathicus-durchschneidung entwickelte; durchschnitten sie alle Nerven, außer dem Sympathicus, dann trat infolge der Zusammenziehung der Blutgefäße Rückbildung der Geschwulst auf, nach der Regeneration der Nerven

erfolgte erneutes Wachstum der Geschwulst. Der Schluß, den die Verfasser daraus gezogen haben, daß es nämlich im Gewächs sicher deshalb Nerven gibt, ist aber damit noch keinesfalls bewiesen, leider haben sie auch, wie wir schon erwähnten, ihre histologischen Befunde überschätzt. Es geht jedenfalls aus den angeführten Arbeiten, ebenso wie aus anderen, die dieses Thema behandelt haben, hervor, daß zweifellos dem Nervensystem, besonders aber dem Sympathicus ein bedeutender Anteil auch an dem Wachstum der Geschwülste zufallen kann. So sehr man der Beantwortung dieser Frage sein Augenmerk zugewandt hat, so wenig scheint mit Ausnahme der angeführten Arbeiten (*Young, Goldmann, Meyer, Itchikawa, Baum, Uwatoko*), die sehr wenige Fälle und zum Teil auch noch mit unzulänglicher Technik untersuchten, eine genaue Erforschung der spezifischen Innervation der Geschwülste allgemein angestellt worden zu sein. Es ist keineswegs angängig, die Abhängigkeit des Wachstums der Tumoren vom Nervensystem mit ihrer Innervation schlechthin ohne weiteres gleichzustellen, wie das *Itchikawa, Baum und Uwatoko u. a. tun.*

Wir haben es deshalb unternommen, mit der modifizierten *Biel-schowskyschen* Silbermethode am Gefrier- und Paraffinschnitt etwa 100 gutartige und bösartige menschliche Geschwülste auf ihre spezifische Versorgung mit Nerven zu untersuchen, ob sie entsprechend dem normalen Gewebe innerviert werden. Außerdem wollten wir aber auch feststellen, ob es einen Unterschied der Innervation zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten, sowie etwa zwischen den Gewächsen untereinander gibt, die ja biologisch sehr verschieden sich verhalten. Wichtig schien uns ferner das Verhalten der Metastasen gegenüber dem der Primärgeschwülste. Den Begriff Geschwulst haben wir sehr weit gefaßt und auch noch Condylome und Polypen mit einbezogen und möchten deshalb vor allem die bei diesen erhaltenen Ergebnisse nicht ohne weiteres verallgemeinern, zumal doch z. B. die Polyposis adenomatosa des Darms ganz anders biologisch zu werten ist wie andere Polypen. Wir benutzten ein möglichst reichhaltiges Material, um einmal recht verschiedene Geschwülste zu haben und dann um die Möglichkeit zu besitzen, bei Fehlschlägen der Technik, was ja bei den Silberimprägnationen leider nie völlig zu vermeiden ist, noch genügend positive Befunde erheben zu können. Wir haben insgesamt etwa 20% negative Präparate zu verzeichnen, d. h. solche, bei denen die Imprägnation mit Silber nicht glückte, so daß also etwaige negative Nervenbefunde im Präparat nicht zu verwenden waren. Den Grund für das Mißlingen können wir leider nicht angeben, es hat nur den Anschein, als ob fettreiches Gewebe, schleim- oder gallerthaltige Zellen der Versilberung trotzen. Infolgedessen ist es offenbar auch sehr schwierig, im Verdauungsschlauch die in der Schleimhaut verlaufenden Nerven

darzustellen, nur einmal (s. u.) ist es uns gelungen, in der Schleimhaut des Magens die zu den Drüsenschläuchen ziehenden Nervenfasern mit Silber darzustellen, während z. B. *L. R. Müller*¹¹ ihr Vorkommen an dieser Stelle überhaupt für fraglich hält. Außer der Versilberung haben wir natürlich auch die *Spielmeyersche Markscheidenmethode*, sowie die üblichen Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin, Sudan u. a. angewandt. Von der vitalen Methylenblaumethode mußten wir absehen, da wir nicht lebensfrisches Material besaßen. Man könnte nun den Einwand machen, daß man bei der Launenhaftigkeit der Silberfärbungen gerade bei einem negativen Ergebnis nicht beweisen könne, daß wirklich keine Nerven vorhanden sind. Dagegen kann man aber anführen, daß wenn man in dem an das Gewächs angrenzenden normalen Gewebe, oder in dem Gewebe, in das eine Geschwulst infiltrierend wächst, Nervenfasern dargestellt erhält, eigentlich auch etwaige in der Geschwulst vorhandene Nerven gefärbt werden müßten. Es könnte allerdings noch die Möglichkeit bestehen, daß der chemisch-physikalische Zustand des Gewächses selbst die Darstellung der Nerven mit Silber unmöglich mache. Dagegen spricht nun die Tatsache, daß wir doch verschiedentlich bei ganz ungleichartigen Geschwülsten mitten in ihnen mit der *Bielschowsky*-Methode Nerven zur Darstellung bringen konnten.

Technisch gingen wir bei unseren Untersuchungen so vor, daß wir, um die günstigsten Bedingungen für das Auffinden der Nerven zu haben, bei den Gefrierschnitten Stufenschnitte aus verschiedenen Ebenen wählten und bei den Paraffinschnitten haben wir ebenfalls teils Stufen-, teils Serienschnitte angefertigt. Auf diese Weise haben wir natürlich von jedem einzelnen Fall eine sehr große Anzahl von Präparaten erhalten, wovon wir bei der Beschreibung jeweils nur die charakteristischsten anführen konnten, die wir auch zum Teil haben zeichnen lassen. Bevor wir nun die Beschreibung unserer Fälle folgen lassen, ist es von Wichtigkeit, sich über die grundsätzliche Art der Innervation Klarheit zu verschaffen. Wir haben schon eingangs darauf hingewiesen, daß wir unter den Geschwulstnerven analogerweise motorische, secretorische, sensible und allenfalls noch, falls es solche überhaupt gibt, trophische Nerven zu erwarten hätten; davon sind jedoch die beiden ersteren im allgemeinen auszuschließen, wenn auch in adenomatösen Carcinomen nach *M. B. Schmidt*²¹ zuweilen Secretionsvorgänge beobachtet werden. Über die Sensibilität der Geschwülste ist viel gestritten worden, und von klinischer Seite hat man ihre Schmerhaftigkeit oft auf ihre Versorgung mit Nerven zurückgeführt, wie das auch *Young*¹⁶ beschreibt, jedoch scheint man heute doch mehr dahin zu neigen, daß Schmerzen bei Gewächsen, wenn sie überhaupt auftreten, durch den Druck der Geschwulst auf das umgebende Gewebe bzw. dessen Nerven ausgelöst werden. Wir haben neuerdings ein Schweißdrüsenadenom des Rückens untersucht,

das wegen starker Schmerhaftigkeit excidirt wurde, dabei fanden sich in der Wand der gewucherten Drüsenschläuche zahlreiche, offenbar gewucherte Nerven (chron. Reiz!). Der Fall, den *Young*¹⁶ erwähnt, von einem, von einem Hautnerven ausgehenden sehr schmerzhaften Myxom dürfte wohl an sich sehr selten sein und erklärt allein durch seine Lage die große Schmerhaftigkeit. Gäbe es nun in der Tat solche sensible Nerven in den Geschwülsten, dann müßten sie mit sensiblen Endigungen an die Geschwulstzellen herantreten, was weder die Mehrzahl der Untersucher, noch wir nachweisen konnten (s. u.). Von einer gewissen Bedeutung sind natürlich auch die Nerven, die zu spezifischen Organzellen verlaufen, um ihre Tätigkeit zu veranlassen oder zu regeln, wie z. B. bei den Drüsen. Für die Geschwülste mag nun mit gewissen Ausnahmen gelten, daß sie auch da, wo sie organartig gebaut sind, keine Funktion auszuüben haben, auch wenn sie aus Geweben zusammengesetzt sind, die an typischer Stelle eine bestimmte Aufgabe haben. So bleibt nur noch übrig, bei den Geschwulstnerven an solche zu denken, die unmittelbar oder mittelbar einen Einfluß auf das Wachstum haben könnten. Wir wissen nun, daß es bei den meisten Gefäßen sog. Gefäßnerven gibt, die als Verengerer oder Erweiterer funktionieren und man hat ja auch gerade den Ausfall bestimmter Versuche, von denen wir zu Anfang berichtet haben, von der Funktion dieser Gefäßnerven mehr oder weniger abhängig gemacht. Außerdem gibt es eine ganze Reihe von Forschern, die annimmt, daß es ganz spezielle sog. trophische Nerven gibt, die nur zur Ernährung bzw. für den Stoffwechsel des Gewebes da sind. Wir wollen uns auf dieses sehr umstrittene Gebiet nicht begeben, aber wir hielten es für erwähnenswert, da man ja auch solche trophische Nerven für die Nervenversorgung der Gewächse in Betracht ziehen könnte. Welcher Art nun auch die Nerven in den Geschwülsten sein mögen, so müssen sie in irgendeiner Weise an die Geschwulst als solche bzw. ihre Zellen herantreten. Es kommen in der Hauptsache wohl zwei Wege in Frage: entweder die Nerven treten an einer Stelle an eine Geschwulst heran, etwa an einem Stiel derselben, wofür die Voraussetzung ein einheitliches Gewächs ist, das sich scharf gegen das umgebende Gewebe absetzt, oder aber sie gelangen an verschiedenen Stellen in den Tumor hinein. In beiden Fällen können sie mit oder ohne Gefäße verlaufen. Um es gleich vorweg zu nehmen, so haben wir für die Annahme eines sog. Gefäß-Nervenstieles als prinzipielle Einrichtung keinen Anhaltspunkt gewonnen, wenn auch in bestimmten Fällen, abgesehen von Polypen, Papillomen u. a. eine Art Stielbildung mit eintretenden Gefäßen und Nerven nicht geleugnet werden kann. Die Abb. 3 zeigt etwas Ähnliches bei einem Blasencarcinom, wo in dem kompakten Gewächs (in der Abbildung unten rechts) stielartige Bindegewebszüge mit Gefäßen und Nerven ziehen, die selbstverständlich der normalen Versorgung der Blase dienten und erst secundär durch

das infiltrative Wachstum der Geschwulst in diese hineingerieten. Ganz besonders mußte nun weiter noch darauf geachtet werden, in welcher Weise nun die Gewächszellen selbst von Nerven versorgt werden, ob z. B. wie bei der Hornhant einzelne Fasern an jede einzelne Zelle der Geschwulst herantreten, oder ob sie nur da und dort an verschiedenen Stellen mit Nerven versorgt wird, wie wir das ja von den meisten parenchymatösen Organen wissen. Das kann außerordentlich schwer nachzuweisen sein, wie es z. B. auch *Greving* für die Leber angibt (s. *L. R. Müller*¹¹). Nicht zu vergessen ist schließlich der sichere Nachweis von Endigungen der Nerven in der Geschwulst, der uns nicht gelungen ist. *Itchikawa, Baum* und *Uwatoko*⁶ wollen bei experimentellem Teerkrebs sogar im Stratum granulosum und in der Keratinschicht feine Nervenendigungen gefunden haben; wir sind jedoch, wie eingangs erwähnt (s. S. 537), von der Beweiskraft ihrer Bilder nicht überzeugt, möchten aber darauf hinweisen, daß durch den Teerreiz ganz andere Bedingungen für das Nervenwachstum geschaffen werden, als bei den Spontangeschwülsten, wie das auch *Julius*⁸ zeigen konnte. Die kurze Mitteilung von *Argaud*¹⁹, der in einem Endotheliom des Chiasma opticum neugebildete Nerven mit Endverästelungen sogar in den Geschwulstzellen gefunden haben will, scheint uns ebenfalls wenig zuverlässig. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß neuerdings auch *Martynoff*¹⁷ (s. S. 538) bei experimentellem Teercarcinoid von Mäusen und Lippencarcinom vom Menschen an den neugebildeten Nerven im Carcinom Endknöpfchen fand, die er jedoch selbst als Wachstumsconi auffaßt. Die Unterscheidung von neugebildeten und präexistenten Nerven macht im allgemeinen keine großen Schwierigkeiten, da die ersten meist Wachstumserscheinungen zeigen und einen unregelmäßigeren, oft geschlängelten Verlauf haben; ein schönes Beispiel dafür ist die Abb. 9; in diesem Falle beweist allein schon die Lage der Nerven ihre Neubildung. Wir dürfen nun bei allem nicht vergessen, daß die Nerven im allgemeinen Geschwülsten gegenüber außerordentlich widerstandsfähig sind, worauf schon verschiedene Untersucher aufmerksam gemacht haben (*Goldmann*², *Herzog*^{3, 4} u. a.) und man muß deshalb auch mit erhalten gebliebenen Nerven und abortiven Sprossungen derselben in den Gewächsen rechnen. Wir lassen nun die Beschreibung der histologischen Befunde folgen und stellen in den Vordergrund unserer Beobachtungen die Carcinome, von denen wir insgesamt 58 untersucht haben.

1. M. S. Nr. 64/27. *Carcinoma solidum der Gallenblase mit Lebermetastasen*. Der Krebs wächst infiltrativ durch alle Schichten der Gallenblasenwand. Man sieht im Gewebe zahlreiche kleinere und größere Stämme markhaltiger und markloser Nervenfasern verlaufen. Selbst da, wo die Geschwulst das Gewebe ganz durchwachsen hat, sind noch zahlreiche erhaltene Nervenstämmchen zu finden. Bisweilen, wenn man die kleineren Nervenbündel mitten zwischen Krebszellen liegen sieht, könnte man den Eindruck haben, daß diese etwa die Geschwulst innervierten. Verfolgt man ein solches Bündel weiter, so findet man es auf eine große Strecke

immer wieder in einer Richtung laufend, in gewissen Abständen angeschnitten und die einzelnen Nervenfasern zeigen absolut regelmäßige typische Struktur und keinerlei Sprossungsserscheinungen wie bei neugebildeten Nerven. Niemals konnte beobachtet werden, daß feine Fasern von diesen Bündeln etwa zu den Krebszellen abzweigten, oder etwa neugebildete Einzelfasern durch die Geschwulst verliefen. Auch Reihenschnitte haben in dieser Hinsicht nichts ergeben. Die Abb. 1 gibt eine Stelle aus dem Krebs wieder, an der man leicht links oben und rechts unten zwei größere Nervenbündel mit tief schwarz gefärbten, erhaltenen Fasern sieht, dazwischen liegen überall größere Krebszellen und kleine Lymphocyten und es zieht sich durch die Zwischenräume ein teilweise sehr feines bindegewebiges Gerüst von faserigem

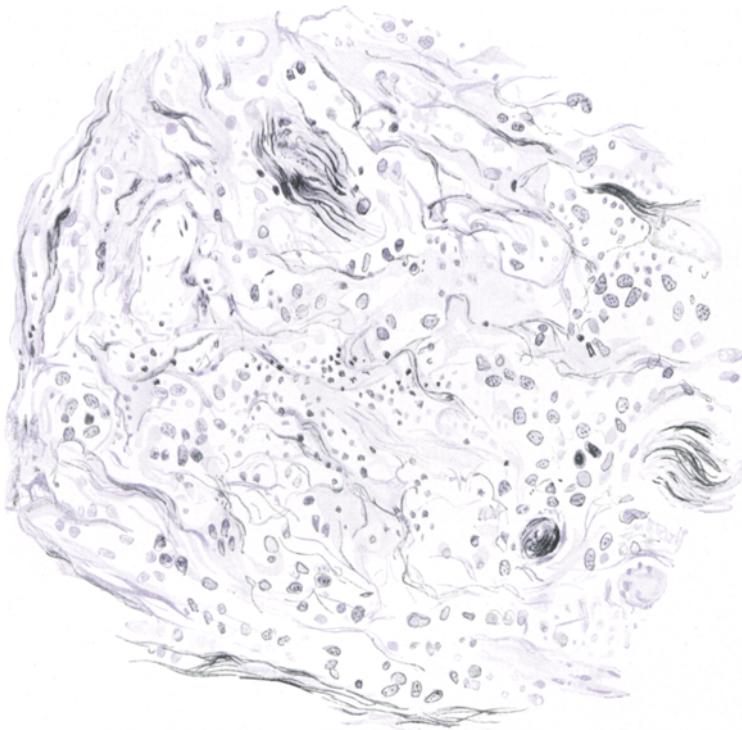


Abb. 1. *Gallenblasencarcinom* (Bielschowsky-Haemalaun).

Bau, das in seinen feinsten Fasern etwas an Nerven erinnert und ganz dem gleicht, was *Itchikawa*, *Baum* und *Uwatoko*⁶ abgebildet und als gewucherte Nervenfasern beschrieben haben. Es kann jedoch kein Zweifel sein, daß das offenbar z. T. eine durch die Methode hervorgerufene Täuschung ist, denn es ist bekannt, daß man bei genügend langer Durchtränkung mit Silber sehr starke Mitfärbung des Bindegewebes bekommt, während sonst das Bindegewebe vollständig zurücktritt, oder durch seine hellere Färbung von den schwarzen Nervenfasern deutlich absticht, wir wollen jedoch nicht leugnen, daß in der erwähnten Arbeit auch gewucherte Nerven zur Darstellung kamen. In den Lebermetastasen finden sich im Gewächs selbst keine Nerven, wohl aber in den Bindegewebssepten der Leber mit den Gefäßen verlaufende.

2. M. S. Nr. 29/27. *Adenocarcinom des Rectums*. Bis in die Muscularis einwachsendes Adenocarcinom. Es finden sich nur in der Wand des Darms spärliche Nerven, der Krebs selbst ist frei.

3. M. S. Nr. 56/27. *Lungenmetastase eines Scheidencarcinoms*. Der Gewächsknoten besteht aus Plattenepithelnestern mit ausgedehntem, bindegewebigem Stroma. An den Randteilen derbes Bindegewebe mit Gefäßen und vereinzelten größeren Nervenbündeln, die aber nicht in die Geschwulst ziehen.

4. M. S. Nr. 95/27. *I. Lebercarcinom mit Metastasen in der Gallenblase*. In der Leber sieht man deutlich, wie auch die Abb. 2 in ihrem unteren Teil erkennen lässt, wie das Gewächs sich scharf gegen das normale Lebergewebe absetzt. An der gezeichneten Stelle zieht in der Mitte ein Bindegewebsseptum hin-

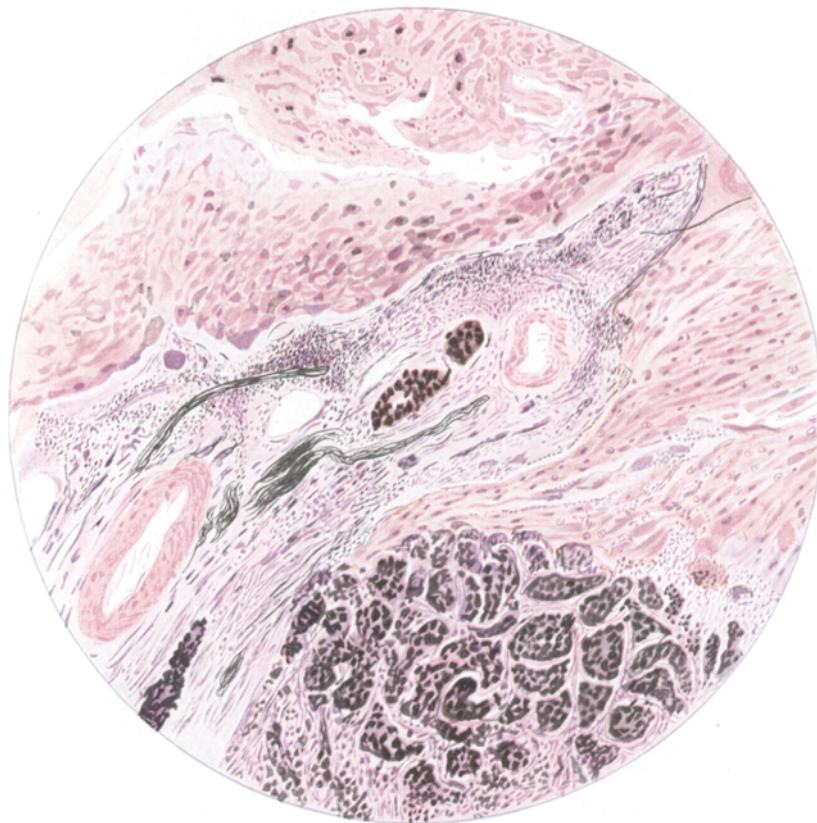


Abb. 2. *I. Lebercarcinom* (Bielschowsky-Haemalaun).

durch, das Gefäße und Nerven führt. Am rechten oberen Ende des Septums ist deutlich zu sehen, wie einige feine Nervenfasern (marklose) sich überkreuzen, die rechten wenden sich zu einem größeren Gefäß, von dem man noch einen Teil sieht, die linken wenden sich direkt den Leberzellen zu. Das Gewächs selbst zeigt weder an seinen Zellen, noch im Stroma Nerven und es bestehen, wie das ja auch Stufenschnitte desselben Präparates beweisen, keinerlei Beziehungen zu den im Septum verlaufenden Nerven. Wenn es auch bei normalen Leberpräparaten sehr schwer gelingt, einen Zusammenhang der zu dem Leberparenchym selbst ziehenden Nerven mit denen seines Zwischengewebes aufzufinden, wie das Grevning (s. L. R. Müller¹¹) zeigen konnte und wir infolgedessen auch aus unseren

Präparaten nicht den Schluß ziehen können, daß deswegen das Gewächs keine Nerven besitze, weil sie nicht von den vorhandenen abzweigen, so können wir doch aus Stufenschnitten und aus der wohlgelungenen Silberfärbung schließen, daß die Geschwulst überhaupt keine Nerven besitzt. Es blieb nur noch der Einwand, daß vielleicht die chemische Eigenart des Gewächses eine Silberfärbung nicht begünstige, dem steht aber entgegen, daß wir, wie die vorher angeführten Fälle und auch noch die folgenden beweisen, so häufig mitten zwischen Geschwulstzellen tadellos durchtränkte, vorgebildete Nerven nachweisen konnten. Die Metastase des Carcinoms

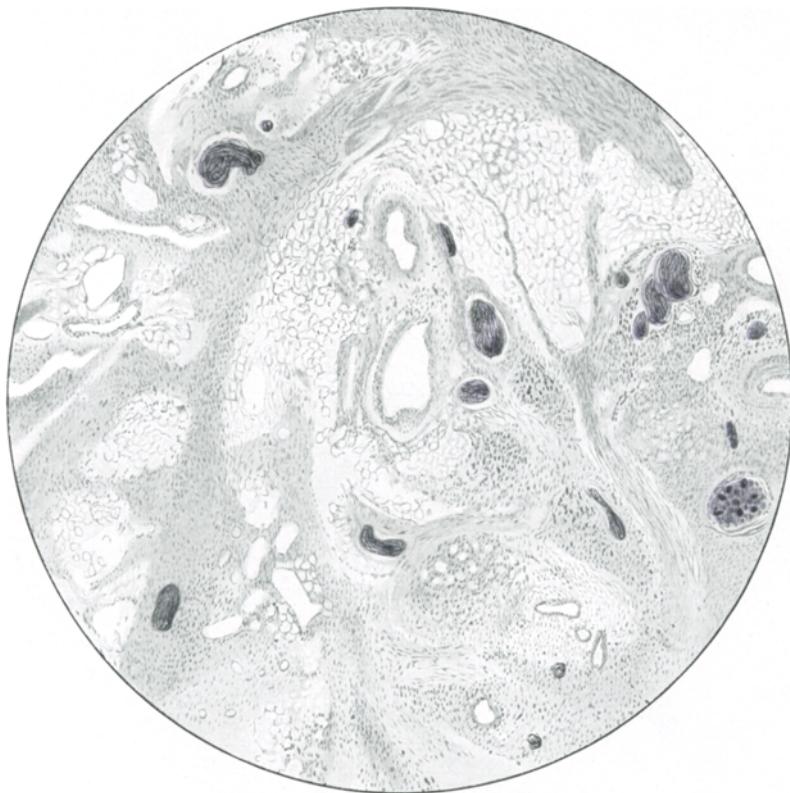


Abb. 3. *Blasencarcinom* (Bielschowsky-Haemalaun).

in der Gallenblase zeigt, wie große solide Epithelzapfen in alle Schichten der Gallenblase eingedrungen sind. Die Nerven der Blasenwand sind zum größten Teil erhalten geblieben, zeigen aber keinerlei Beziehungen zu den Geschwulstzellen.

5. M. S. Nr. 20/27. *Carcinoma scirrhosum ventriculi*. Die Geschwulst durchsetzt, scirrhös wachsend, die ganze Submucosa und Muscularis. In allen Schichten des Magens, mit Ausnahme der Mucosa, sind zahlreiche feinste Geflechte von marklosen Nervenfasern, sowie stellenweise in der Muskulatur auch Ganglien zu sehen, die keine Veränderungen aufweisen. Die Gewächszellen haben nirgends Beziehung zu den Nerven.

6. M. S. Nr. 62/27. *Carcinoma solidum der Harnblase*. Es handelt sich um ein infiltrativ wachsendes solides, kleinzelliges Carcinom, das teils in Nestern, teils mehr scirrhös die ganze Blasenwand durchsetzt. An der Stelle, der die Abb. 3

entstammt, sieht man in der rechten unteren Hälfte einen an das umgebende Bindegewebe grenzenden Teil des Gewächses und zwar gerade da, wo große Bindegewebssepten stielartig mit großen Gefäßen und Nerven in die Geschwulst bzw. in die von ihr infiltrierte Blasenwand hineinziehen. Man erkennt in der Geschwulst ebenso wie im umgebenden Gewebe zahlreiche schwarzviolette Nerven und rechts in der Ecke auch ein Ganglion. Es ist unschwer zu erkennen, daß die in der Geschwulst liegenden Nerven Fortsetzungen der aus dem angrenzenden normalen Gewebe stammenden Nerven sind. Man könnte nun gerade hier den Eindruck

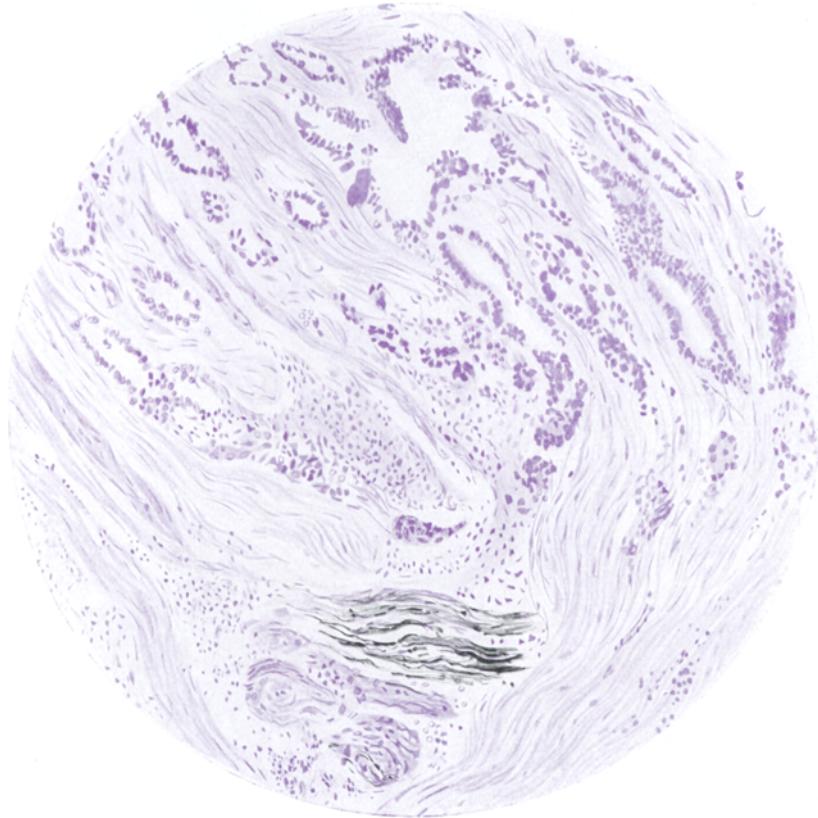


Abb. 4. *Magencarcinom* (Bielschowsky-Haemalaun).

haben, als ob es sich um eine Art Gefäß-Nervenstiel handle, d. h. die Stelle, von der aus die Geschwulst ihre Gefäße und Nerven bezieht. Bei starker Vergrößerung kann man nun allerdings überall zwischen den Krebszellen kleinste markhaltige und marklose Nervenbündel feststellen, jedoch zeigen sie auch auf Stufen- und Serienschnitten keinerlei Beziehungen zu den Geschwulstzellen, sondern laufen stets als geschlossene Bündel ohne Abgabe von Ästen durch das Gewebe, so daß es sich um nichts anderes als um vorgebildete, erhaltene Nerven handeln kann.

7. M. S. Nr. 122/27. *Carcinoma adenomatosum ventriculi*. Die carcinomatösen Drüsenschläuche durchsetzen alle Schichten des Magens, dazwischen finden sich sekundär entzündliche lymphocytäre Infiltrate. Wie die Abb. 4 deutlich zeigt,

sind die Nerven in der Submucosa und der Muskulatur erhalten geblieben, während sie an anderen Stellen bisweilen derartig von Geschwulstzellen umlagert sind, daß es auch zu Entartungsscheinungen gekommen ist. Irgendwelche Beziehungen zwischen Gewächs und Nerven waren selbst an den Stellen, wo die Drüsenschläuche dicht an Nerven grenzten, nicht nachzuweisen. Bemerkenswert ist übrigens an dem größeren Nervenbündel der Abb. 4, daß die Krebszellen hier sogar zwischen die Nervenfasern gewachsen sind und sie auseinandergedrängt haben, ohne sie jedoch zu zerstören.

8. M. S. Nr. 130/27. *Carcinoma solidum mammae*. In das noch zum Teil erhaltene Mammagewebe wächst die Geschwulst in Form solider Epithelzapfen

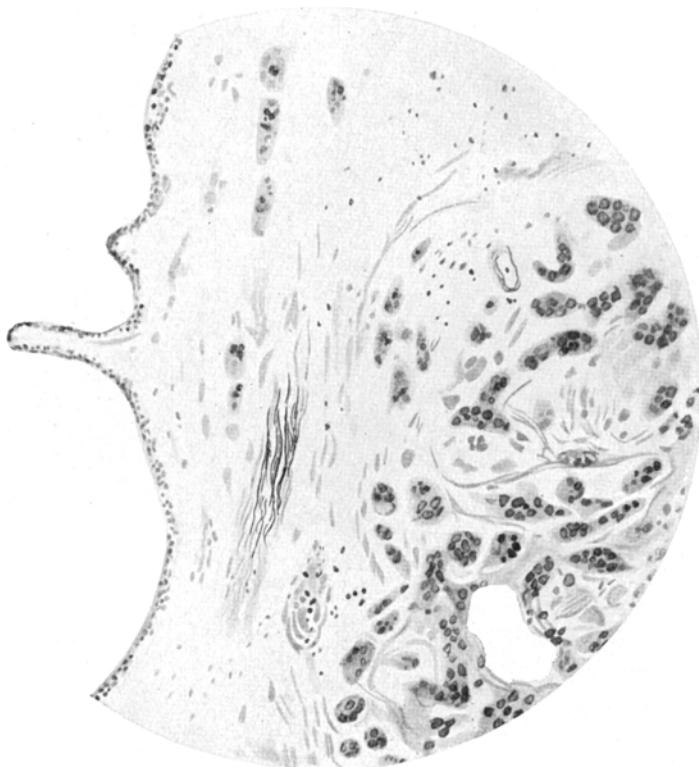


Abb. 5. *Mammacarcinom* (Bielschowsky-Haemalaun).

ein. Die Nerven der Mamma sind verschiedentlich zur Darstellung gekommen. So zeigt die Abb. 5 ein Stück eines größeren Nervenbündels in der Wand eines Milchganges (links), rechts daneben liegen die Krebszellenester, zu denen wir aber ebensowenig wie hier, auch an anderen Präparaten jemals haben Nerven ziehen sehen. Hier und da finden sich an den Nerven auch Entartungsscheinungen.

9. M. D. Nr. 209/27. *Carcinoma solidum, partim adenomatous mammae*. In diesem Falle ist sehr wenig erhaltenes Drüsengewebe zu sehen, infolge gleichförmiger Durchsetzung mit teils soliden, teils drüsigen Carcinommassen. Hier finden sich auch im Bindegewebe Nerven, die jedoch zum großen Teil verändert sind. So zeigt z. B. die Abb. 6 eine Stelle, wo ein größerer markhaltiger Nerv von Carcinomzellen

derartig umlagert ist, daß es zur Entartung gekommen ist, was man an der schlechteren Färbbarkeit mit Silber (braun statt schwarz), der Quellung und dem körnigen Zerfall der Achsenzylinder erkennen kann.

10. M. S. Nr. 133/27. *I. Lebercarcinom und Lungenmetastase.* Die Geschwulst wächst in fließendem Übergang von normalem Lebergewebe ausgehend infiltrativ. Das dazwischenliegende Bindegewebe ist stark hyalin entartet. Es gelingt nicht, Nerven darzustellen. Die Lungenmetastase läßt ebenfalls keine Nerven erkennen.

11. M. S. Nr. 66/27. *Gallertcarcinom des Magens.* Es gelingt nicht, Nerven darzustellen, eine Beobachtung, die man gerade bei Schleimzellen häufig machen kann; wahrscheinlich erschwert der Schleim die Aufnahme des Silbers.

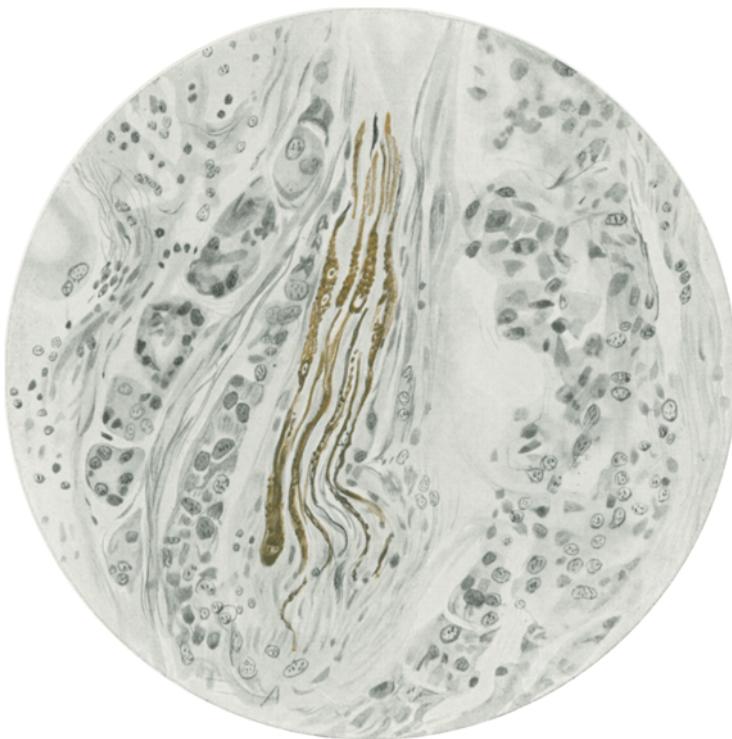


Abb. 6. *Mammacarcinom* (Bielschowsky-Haemalaun).

12. M. S. Nr. 787/26. *Adenomatöses Gallertcarcinom des Rectums.* Auch hier gelingt keine Färbung der Nerven.

13. M. S. Nr. 70/27. *Plattenepithelcarcinom des Pankreas.* Zwischen den großen soliden Plattenepithelzapfen findet sich ein ausgeprägtes, breites, bindegewebiges Stroma mit vereinzelten Gefäßen, aber keinen Nerven.

14. M. S. Nr. 163/27. *Carcinoma solidum des Uterus.* Die Geschwulst wächst infiltrativ zwischen die Muskulatur. Mit den Gefäßen verlaufend finden sich hier und da auch Nerven im Zwischengewebe, am Gewächs selbst jedoch niemals.

15. M. S. Nr. 168/27. *Adenocarcinom des Pankreas, Metastase in der Leber.* Carcinomatöse Drüsenschläuche in der Leber, starke Gallenstauung. Reichliches bindegewebiges Stroma des Gewächses mit Gefäßen, aber ohne Nerven.

16. M. S. Nr. 189/27. *Adenocarcinom des Magens*. Die Geschwulst wächst an einigen Stellen infiltrativ zwischen den Bündeln der Muskulatur in Form von Drüsenschläuchen. In der Muscularis und Subserosa finden sich zahlreiche Nerven und zum Teil auch Ganglien, das Gewächs selbst bleibt frei von Nerven.

17. M. S. Nr. 218/27. *Solides Portiocarcinom*. Während im Bindegewebe zwischen der Uterusmuskulatur mit den Gefäßen verlaufende Nerven zu sehen sind, bleiben die soliden Krebszelltumore, die vom Oberflächenepithel aus sich in die Tiefe senken, frei von Nerven.

18. M. S. Nr. 204/27. *Adenomatöses Magencarcinom*. Nerven waren hier nicht darstellbar.

19. M. S. Nr. 227/27. *I. Lebercarcinom*. Auch hier sind keine Nerven darstellbar gewesen.

20. M. S. Nr. 241/27. *Plattenepithelcarcinom des Uterus*. In dem durch und durch mit Geschwulstmassen durchsetzten, nur noch spärlich vorhandenen Uterusgewebe sind keine Nerven zu finden. Das Gewächs zerfällt stark.

21. M. S. Nr. 236/27. *Carcinoma solidum der Gallenblase und Lebermetastase*. Infiltratives, scirrhöses Wachstum der Geschwulst in der Gallenblasenwand. Man sieht zum Teil recht große erhaltene Nervenbündel im Bindegewebe, an einigen Stellen wachsen jedoch auch Geschwulstzellen in das Endoneurium hinein, fasern die Nervenbündel auf, so daß es zu Faserausfall und Entartungerscheinungen gekommen ist.

Lebermetastase: Die Leber zeigt deutlich im Zwischenbindegewebe, sowie in der Glissonschen Kapsel zum Teil mit den Gefäßen verlaufende Nerven, das umschriebene Gewächs selbst bleibt jedoch frei davon.

22. M. D. 60/27. *Adenocarcinom des Ovariums*. Das ganze Präparat ist erfüllt von carcinomatösen Drüsenschläuchen, das dazwischenliegende Bindegewebe enthält wohl Gefäße, aber keine Nerven.

23. M. D. 74/27. *Carcinoma solidum der Leistengegend*. In den nekrotischen Geschwulstmassen sind keine Nerven nachzuweisen.

24. M. D. 68/27. *Carcinoma scirrhosum der Mamma*. Die Nerven sind nicht zur Darstellung gekommen.

25. M. D. 87/27. *Carcinoma solidum der Portio*. Es finden sich lediglich große solide Gewächsstränge, dazwischen ein sehr spärliches Stroma mit Gefäßen, aber keinen Nerven.

26. M. D. 108/27. *Carcinoma solidum scirrhosum der Mundhöhle*. Die Geschwulst wächst infiltrativ teils scirrhös, teils in kleineren soliden Zapfen in das Bindegewebe hinein. Das Bindegewebe zeigt zahlreiche Gefäße und Nerven, die zum Teil entartet sind. Die Geschwulstzellen treten in keinerlei Beziehung zu den Nerven.

27. M. D. 180/27. *Carcinoma solidum der Mamma*. Zwischen das noch erhaltene Mammagewebe wächst die Geschwulst in Gestalt kleiner solider Epithelzapfen. Im Bindegewebe liegen reichlich Gefäße und Nerven. Auch da, wo die Geschwulstzellen hart an vorhandene Nerven herantreten, kann man keine innigere Verbindung mit ihnen erkennen.

28. M. D. 172/27. *Carcinoma adenomatosum des Magens*. Infiltratives Wachstum der carcinomatösen Drüsenschläuche bis tief in die Muscularis hinein mit stark entzündlicher Reaktion des Gewebes. Die marklosen Nervenflechte in der Muskulatur sind sehr gut zu sehen. Sehr lehrreich und besonders beweisend für den Widerstand der Nerven gegenüber der Geschwulst ist eine Stelle, an der man mitten zwischen Geschwulstzellen, diese sogar zum Teil umgreifend, ein sich aufsplittendes Geflecht von Magennerven sieht. Die Fortsetzung dieses Geflechts, sein normaler Bau und geordneter Verlauf durch eine größere Strecke

des Präparates läßt keinen Zweifel daran, daß es sich um vorgebildete Nerven handelt.

29. M. D. 207/27. *Metastase eines Ovarialcarcinoms im Netz.* Keine Nerven darstellbar.

30. M. D. 257/27. *Carcinoma solidum der Parotis.* Vom Drüsengewebe ist nichts mehr erhalten, man sieht lediglich große solide Epithelzapfen und dazwischen Bindegewebe, in dem Gefäße und einige Nerven liegen.

31. M. D. 143/27. *Plattenepithelcarcinom der Portio vaginalis.* Die Geschwulst wächst unter dem Epithel in soliden Zapfen infiltrativ in die Tiefe. Neben den Gefäßen verlaufende Nerven finden sich allenthalben im Gewebe, die Gewächs- zellnestern erhalten keine Nervenäste.

32. M. D. 176/27. *Carcinoma solidum der Gallenblase.* Das Gewächs durchsetzt die ganze, entzündlich infiltrierte Gallenblasenwand. Die Imprägnation der Nerven ist nicht gelungen.

33. M. D. 247/27. *Carcinoma solidum der Kieferhöhle.* Im Bindegewebe finden sich große Epithelzapfen, wenig Gefäße, keine Nerven.

34. M. D. 263/27. *Adenocarcinom des Rectums.* Von einer Stelle der Schleimhaut ausgehendes atypisches, infiltratives Tiefenwachstum bis in die Muskulatur hinein. Die Nerven des Darmes sind in der Subserosa, Muscularis und Submucosa gut dargestellt, in der Mucosa und an den carcinomatösen Drüsenschläuchen finden sich keine Nerven.

35. M. D. 267/27. *Adenocarcinom des Magens.* Infiltratives Wachstum des Carcinoms bis in die Muskulatur. Nerven und Ganglien sind gut darstellbar, sie fehlen nur im Gewächs und in der Schleimhaut.

36. A. S. H. 152/27. *Verhorntes Plattenepithelcarcinom der Scheide.* Das Epithel senkt sich in großen, zum Teil verhornten Zapfen in die Tiefe. Man findet neben den Gefäßen überall kleinere und größere Nerven, die oft dicht neben den Krebszellnestern liegen und bisweilen entartet sind, niemals jedoch treten sie zu den Geschwulstzellen in Beziehung.

37. A. S. H. 149/27. *Carcinoma scirrhosum des Magens.* Die Geschwulst wächst in der Submucosa beginnend bis in die Muscularis. Auch hier erkennt man sehr gut zwischen den Bündeln der Muskulatur und in der Submucosa Nerven- geflechte und Ganglien und oft durchziehen diese Geflechte die Geschwulstmassen, ohne degenerative Veränderungen zu zeigen.

38. A. S. H. 227/27. *Solides Mammacarcinom.* Drüsengewebe ist nicht mehr vorhanden, da es durch die teils scirrhös, teils in kleinen soliden Zellnestern wachsende Geschwulst verdrängt ist. Im Bindegewebe finden sich nur spärliche Nerven, die zum Teil entartet sind und ein kleines Ganglion. Die Geschwulstzellen zeigen keine Innervation.

39. A. S. H. 194/27. *I. Lungencarcinom.* Es handelt sich um einen Knoten der aus derbem Bindegewebe mit Gefäßen besteht und in dem zahlreiche Gruppen von carcinomatösen Drüsenschläuchen liegen. Vom angrenzenden Lungengewebe ist nur noch wenig vorhanden. Nerven sind nicht zu sehen.

40. A. S. H. 148/27. *Mammacarcinom.* Eine Imprägnation der Nerven ist nicht erfolgt.

41. A. S. H. 151/27. *Portiocarcinom.* Nerven sind nirgends infolge mangelhafter Färbung zu finden.

42. A. S. H. 159/27. *Adenocarcinom des Rectums.* Keine Nerven nachweisbar.

43. A. S. H. 167/27. *Carcinoma scirrhosum mammae.* Es ist kein normales Drüsengewebe mehr vorhanden, infolge dichter scirrhöser Infiltration mit Krebszellen, es finden sich im Bindegewebe nur spärliche, erhaltene Nervenfasern.

44. A. S. H. 192/27. *Carcinoma adenomatousum mammae*. Atypisches, infiltratives Wachstum der Drüsen, keine normalen Drüsenbildungen mehr vorhanden. Im Bindegewebe finden sich zum Teil mit den Gefäßen verlaufende einzelne Nervenstämmchen, die Gewächszellen zeigen jedoch keine Beziehung zu diesen.

45. A. S. H. 173/27. *Carcinoma solidum mammae*. Die Geschwulst wächst mit großen soliden Plattenepithelzapfen in die Mamma, die zum Teil schon zerfallen. Das Stroma ist sehr faserreich, enthält aber keine Nerven.

46. A. S. H. 100/27. *Carcinoma scirrhosum ventriculi*. Von der Schleimhaut in die Submucosa und Muscularis einwachsender Scirrus. Das Präparat zeigt sehr schön die Ganglien des Auerbachschen Geflechtes und die reichen Verästelungen der Magennerven in allen Schichten; es ist uns sogar gelungen, die zwischen den Drüsenschläuchen der Mucosa verlaufenden Nervenfasern darzustellen. L. R. Müller gibt an¹¹, daß man in der Mucosa vom Magen und Darm keine Nerven finde. Auch an diesem Präparat konnten zwar keine Beziehungen der Nerven zu den Geschwulstzellen beobachtet werden, aber es fanden sich öfters durch das Gewächs ziehende, erhaltene vorgebildete Nerven.

47. A. S. H. 288/27. *Plattenepithelcarcinom der Ohrmuschel*. Tiefenwachstum des Plattenepithels in Form von Zapfen und auch kleinzellig infiltrativ. Im Corium zahlreiche feine Nerven, die bis zum Epithel reichen, oft auch zwischen den Geschwulstnestern durchziehen, jedoch ohne Beziehung zu diesen.

48. A. S. H. 306/27. *Carcinoma solidum der Schilddrüse*. Normales Schilddrüsengewebe ist nicht mehr vorhanden; solide Epithelzapfen legen sich dicht aneinander und lassen nur für ein ganz schmales Stroma Platz, in dem feine Gefäße verlaufen; Nerven sind nicht zu sehen.

49. A. S. H. 239/27. *Plattenepithelcarcinom-Metastase in der Tibia*. Große solide Plattenepithelzapfen, dazwischen noch Reste von Knochengewebe. Gefäße im Stroma zwischen den Geschwulstzellen, jedoch keine Nerven.

50. A. S. H. 293/27. *Carcinoma solidum der Portio*. Plattenepithelzapfen von der Schleimhaut in das entzündlich infiltrierte Bindegewebe wachsend. Neben den Gefäßen im Stroma finden sich auch Nerven, in den Epithelzapfen findet man keine.

51. A. S. H. 148/27. *Mammacarcinom*. Nur carcinomatöse Drüsenschläuche, im Stroma Gefäße, aber keine Nerven.

52. A. S. H. 284/27. *Adenocarcinom des Sigmoids*. Nerven wurden nicht dargestellt.

53. A. S. H. 302/27. *Adenocarcinom der Leber*. Auch hier konnten keine Nerven dargestellt werden.

54. A. S. H. 148/27. *Plattenepithelcarcinom*. Das Ausgangsgewebe ist nicht mehr zu erkennen, Nerven sind nicht vorhanden.

55. A. S. H. 329/27. *Hodencarcinom*. Alveoläres Wachstum des aus runden Zellen bestehenden Carcinoms. Im Stroma Gefäße, aber keine Nerven.

56. H. S. Nr. 159/27. *Adenocarcinom des Rectums. Netzmetastase*. Der Knoten besteht aus zahlreichen carcinomatösen Drüsenschläuchen mit spärlichem Stroma, in dem Gefäße sich finden, aber keine Nerven.

57. H. S. Nr. 128/27. I. *Bronchialcarcinom*. Nerven wurden nicht dargestellt.

58. H. S. Nr. 149/27. *Adenocarcinom des Magens. Netzmetastase*. Lediglich carcinomatöse Drüsenschläuche in teilweise Gefäße, aber keine Nerven enthaltendem Bindegewebe.

59. A. S. H. 143/27. *Hodensarkom*. Alveolär wachsendes Sarkom. Im Zwischenbindegewebe reichlich Gefäße und kleine Nervenstämmchen, die bisweilen

auch in das Gewächs hineingeraten, niemals aber eine Beziehung mit den Geschwulstzellen eingehen.

60. A. S. H. 226/27. *Sarkom des Humerus*. Rundzellensarkom mit feinem Stroma, in dem Gefäße, aber keine Nerven verlaufen; vom umgebenden Gewebe ist nichts mehr zu erkennen.

61. A. S. H. 116/27. *Fibrosarkom am Hinterhaupt*. Im Corium finden sich zahlreiche teils ausgedehnte, teils herdförmige Stellen mit großen Sarkomzellen. Auch hier sieht man wie bei den Carcinomen mitten zwischen Geschwulstzellen erhaltene Nervenfasern. Das Präparat ist besonders reich an Nerven, vor allem

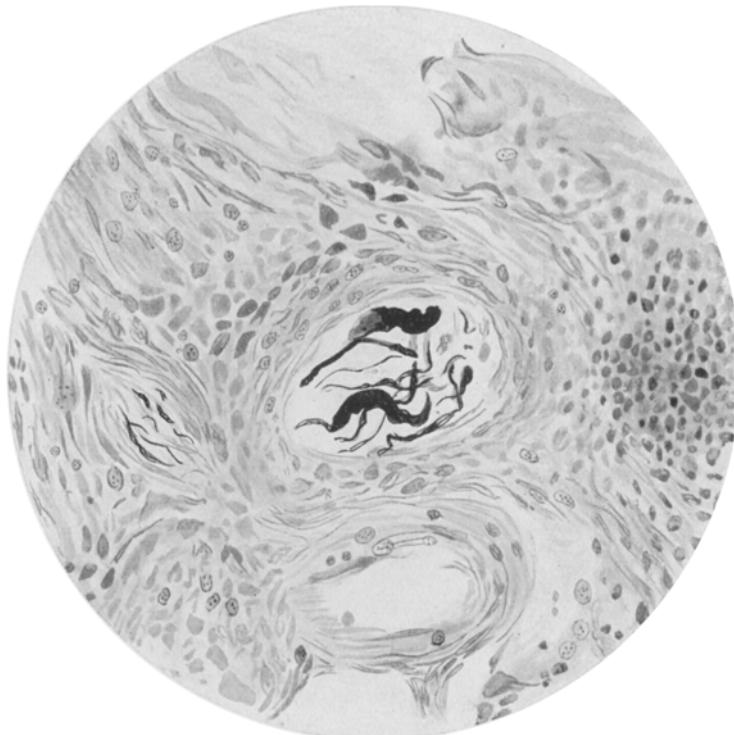


Abb. 7. *Fibrosarkom der Kopfhaut* (Bielschowsky-Haemalaun).

Haarnerven, die mit ihren feinsten Ausläufern in der epithelialen Haarscheide dargestellt sind. Die Abb. 7 gibt eine Stelle wieder, an der man eine Gruppe von nervösen Endapparaten, wie sie *Tello* als terminaisons en ménisque beschrieben hat, mitten zwischen Sarkomzellen sieht, ohne daß es zur Entartung gekommen ist. Danach sind auch die nervösen Endigungen Gewachsen gegenüber ziemlich widerstandsfähig.

62. A. S. H. 112/27. *Epulis des Oberkiefers*. Das an Riesenzellen reiche Sar- kom breitet sich im Corium stark infiltrativ aus, das feine bindegewebige Stroma der Geschwulst zeigt keine Nerven.

63. A. S. H. 109/27. *Melanosarkom der Ferse*. Außer dem Geschwulstgewebe findet sich kein erhaltenes Gewebe mehr. Das die Geschwulst durchziehende feine Stroma zeigt keine Nerven.

64. A. S. H. 144/27. *Ovarialsarkom*. Auch hier ist kein Ovarialgewebe mehr zu erkennen. Die Geschwulst besteht aus spindeligen Zellen und ist sehr gefäßreich, jedoch frei von Nerven.

65. A. S. H. 287/27. *Melanosarkom der Parotis*. Am Rande der Geschwulst sieht man nur noch wenig Drüsengewebe mit Gefäßen und spärlichen Nerven. Das Gewächs selbst besteht aus großen polymorphen Sarkomzellen, die zum Teil pigmentiert sind. Gefäße sind im Stroma nur sehr spärlich vorhanden, Nerven fehlen.

66. A. E. E. 280/27. *Sarkom der Kopfhaut*. Unter der Epidermis im Corium findet sich ein gut abgegrenzter Geschwulstknoten, der aus naevuszellartigen Zellhaufen besteht, die durch ein feines Stroma zusammenhängen. Dieses enthält Gefäße, aber keine Nerven. Sehr gut sind jedoch dicht unter dem Epithel, in den an das Gewächs angrenzenden Teilen kleine Nervenstämme und auch Haarnerven zu sehen.

67. D. M. 174/27. *Fibrosarkom des Kopfes*. Im Schnitt findet sich ausschließlich aus spindeligen, faserreichen Zellen bestehendes Geschwulstgewebe, das wohl größere Gefäße, aber keine Nerven enthält.

68. D. M. 179/27. *Hodensarkom*. Hodenkanälchen sind infolge des infiltrierenden Wachstums des Rundzellensarkoms nicht mehr vorhanden. In dem zwischen der Geschwulst liegenden Bindegewebe findet man jedoch Gefäße und vereinzelte Nerven. Das Gewächs selbst ist mit Gefäßen, aber nicht mit Nerven versorgt.

69. D. M. 244/27. *Mamasarkom*. Die Geschwulst ist scharf gegen das Drüsengewebe abgegrenzt und besteht aus zum Teil spindeligen Zellen mit Gefäßen, aber keinen Nerven. Am Rande sieht man noch spärliches Mammagewebe mit Gefäßen und einigen Nerven.

70. A. S. H. 158/27. *Hypernephrom der Niere*. An einer kleinen Randstelle des Präparates findet sich noch entzündlich infiltriertes Nierengewebe ohne Nerven. Das Gewächs selbst besteht aus großen, hellen Nebennierenzellen, geringem Stroma mit Gefäßen, aber keinen Nerven.

71. M. S. Nr. 116/27. *Gliom des Kleinhirns*. Die an die Geschwulst angrenzenden Teile des Kleinhirns zeigen deutlich die Nerven und Ganglienzellen und es hat den Anschein, als ob die in die Kleinhirnrinde ziehenden Ausläufer der Purkinjezellen stark verbreitert wären. Das Gewächs selbst ist gefäßreich, zeigt aber nirgends Nerven.

72. M. S. Nr. 842/26. *Endotheliom des Gehirns*. Die Geschwulst weist zahlreiche solide, runde, konzentrisch geschichtete Epithelnester auf mit vereinzelten Psammomkörnern, dazwischen liegt ein sehr faser- und gefäßreiches Stroma ohne jegliche Nerven.

73. M. S. Nr. 197/27. *Endotheliom der Dura*. Dieses Gewächs besteht ebenfalls aus epithelialen Zellnestern mit außerordentlich vielen Gefäßen im Stroma. In einer Randstelle des Präparates liegt ein größeres Nervenbündel neben einem großen Gefäß. An einer weiteren Stelle, die ganz in der Nähe liegt, finden sich zwei kleinere, etwas schräg getroffene Faserbündel im Bindegewebe zwischen den endothelialen Zellen, ohne aber mit diesen in Verbindung zu stehen, wie dies die Abb. 8 veranschaulicht (in der Mitte des Gesichtsfeldes). Es ist wohl anzunehmen, daß es sich um eine Stelle handelt, die an die Dura grenzt und daß die gefundenen Nerven vielleicht Gefäßnerven der Dura mater sind, zumal auch mitten im Präparat, sowie in anderen Schnitten an anderen Stellen keine Nerven im Gewächs gefunden wurden. Die Erklärung, daß es sich um Gefäßnerven der Geschwulst handeln könnte, da ja gerade die Endotheliome besonders gefäßreich sind, ist deswegen wohl weniger haltbar, weil man eben gerade dann überall in der Geschwulst Nerven

finden müßte, außerdem aber, wenn wirklich alle die mit den Gefäßen verlaufenden Nerven Gefäßnerven sind, warum findet man dann nicht bei allen Geschwülsten, die Gefäße führen, und das ist doch eine recht große Zahl, auch Gefäßnerven? Gegen die Annahme von Gefäßnerven des Gewächses spricht auch ihr Fehlen bei den beiden anderen Endotheliomen.

74. D. M. 175/27. *Endotheliom (Zylindrom) der Orbita*. Das in Reihen epithelialer Zellen wachsende Gewächs zeigt zwischen sich außerordentlich reiche hyaline Ablagerungen, in diesen homogenen Massen sind keine Nerven nachweisbar.

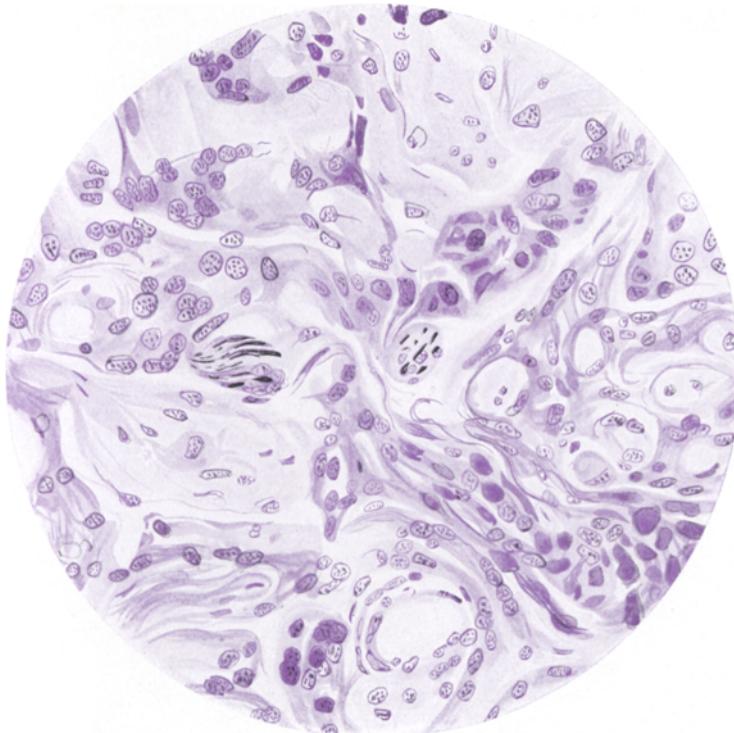


Abb. 8. *Endotheliom der Dura mater* (Bielschowsky-Haemalaun).

75. H. S. Nr. 165/27. *Prostataadenom*. Es konnten im Schnitt keine Nerven dargestellt werden.

76. A. S. H. 316/27. *Adenomyxofibrom der Mamma*. Adenomatös gewucherte Drüsenschläuche, dazwischen faserreiches Bindegewebe mit myxomatösen Stellen. Im Gewebe zahlreiche mit den Gefäßen verlaufende kleine Nervenbündel, die zum Teil in entzündlich infiltriertem Gewebe liegen, ohne jedoch Entartungs- oder Wucherungsscheinungen zu zeigen.

77. A. S. H. 117/27. *Fibroadenom der Mamma*. Adenomatöse Drüsen in sehr faserreichem Bindegewebe. Nerven finden sich in Begleitung von Gefäßen in geringer Zahl, ganz in der Nachbarschaft der Drüsen, jedoch konnten keine zu den Drüsenschläuchen selbst ziehende Fasern beobachtet werden.

78. A. S. H. 323/27. *Adenofibrom der Prostata*. Im Bindegewebe nur spärliche Nerven, an den Drüsen keine nachweisbar.

79. A. S. H. 177/27. *Uterusmyom*. Während in dem an den scharf umschriebenen Myomknoten angrenzenden Uterusgewebe Nerven neben den Gefäßen zu finden sind, enthält die Geschwulst keinerlei Nerven.

80. A. S. H. 210/27. *Uterusmyom*. Auch hier sind nur im Uterusgewebe, nicht aber im Gewächs Nerven zu finden.

81. A. S. H. 107/27. *Scheidenmyom*. Das vollkommen abgegrenzte Gewächs zeigt Gefäße, aber keine Nerven.

82. D. M. 110/27. *Intramurales Uterusmyom*. Der kleine Myomknoten ist scharf gegen das Uterusgewebe abgegrenzt und zeigt in seinem Inneren außer



Abb. 9. *Penispapillom* (Bielschowsky-Haemalaun).

Muskelzellen, hyalin entartetem Bindegewebe und Gefäßen keine Nerven, während in den Randteilen neben den Gefäßen des Uterus auch kleinere und größere Nerven zu sehen sind. Dieser Befund stimmt mit den Untersuchungen von K. Meyer¹⁰ überein, der bei 6 Myomen niemals Nerven fand.

83. D. M. 232/27. *Fibromyom des Uterus*. Im angrenzenden Uterusgewebe deutliche Nerven und ein kleines Ganglion, im Myom nur Gefäße zu finden.

84. D. M. 234/27. *Fibromyom des Uterus*. Auch hier können in den myomatösen Teilen nur Gefäße nachgewiesen werden.

85. M. S. Nr. 162/27. *Leiomyom des Oesophagus*. Im Gewächs und in den Randteilen finden sich keine Nerven.

86. D. M. 149/27. *Intramurales Uterusmyom*. Im Gewächs keine Nerven, dagegen im angrenzenden Uterusgewebe.

87. D. M. 241/27. *Penispapillom*. Das Plattenepithel der Glans penis ist stark papillomatös gewuchert, die Bindegewebspapillen sind chronisch entzündlich infiltriert, ebenso das tiefer gelegene Gewebe. Überall erkennt man in dem Bindegewebe mit den Gefäßen verlaufend größere und kleinere Nerven, die auch bis hinauf in die Papillen ziehen. Einen sehr wichtigen Befund gibt nun die Abb. 9 wieder, wo sich nämlich im Stroma der neugebildeten papillomatösen Teile neu-

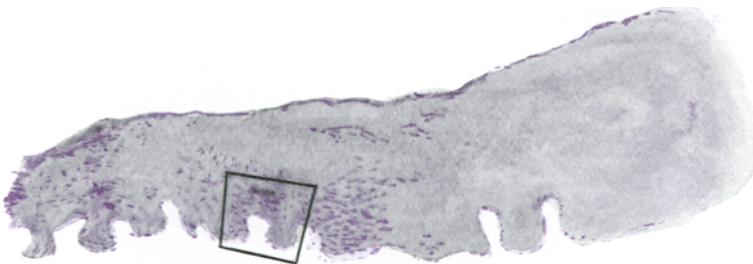


Abb. 10 a. *Cervixpolyp* (Bielschowsky-Haemalaun).

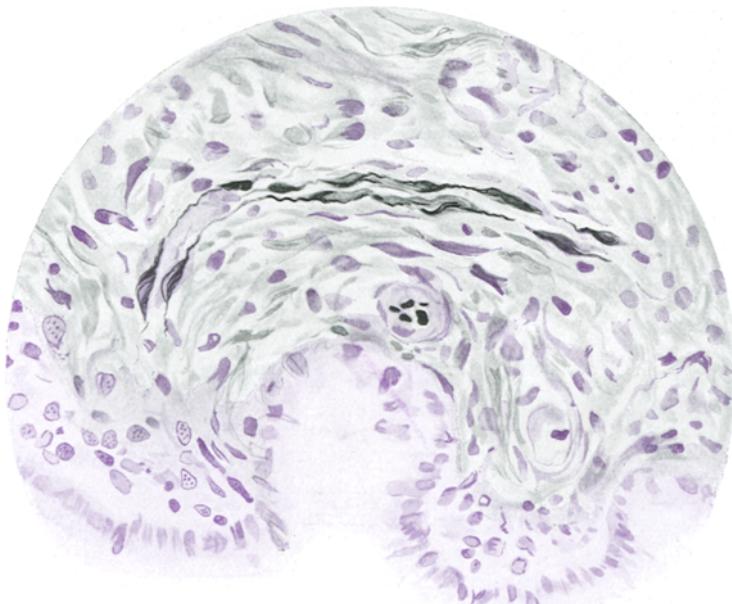


Abb. 10 b. *Cervixpolyp* (bei stärkerer Vergrößerung).

gebildete, feinste marklose Nervenfasern finden, die stark gewunden, teils dünn, teils dicker durch das entzündlich infiltrierte Bindegewebe ziehen, rechts und links von dem gewucherten Plattenepithel begleitet. Daß es sich hierbei um neugebildete Nerven handelt, erkennt man nicht nur an ihrer Struktur, sondern es ist ja etwas anderes gar nicht möglich, da das ganze Papillom vollständig neugebildet ist und die Nerven müssen also von der Tiefe aus hineingewachsen sein. Der Holländer *Julius*⁸ hat ebenfalls in Versuchen zeigen können, daß das ursprünglich nicht innervierte Papillom, wenn es länger besteht, Nerven erhält.

88. D. M. 231/27. *Spitzes Kondylom vom Anus.* In den stark entzündlich infiltrierten Papillen des Kondyloms finden sich zahlreiche Gefäße und einige mit ihnen verlaufende Nerven, in der Subcutis finden sich reichlicher Nerven.

89. A. S. H. 244/27. *Kleiner, gutartiger Analpolyp.* Das bindegewebige Stroma ist stark chronisch entzündlich infiltriert und enthält reichlich neugebildete Gefäße und gewucherte Nerven.

90. M. S. Nr. 127/27. *Adenomatöser Rectumpolyp.* Im Stroma liegen kleine Gefäße, an einer Stelle hat es den Anschein, als ob Nervenfasern zwischen den Drüsenschläuchen lägen, jedoch kann es nicht mit Sicherheit festgestellt werden.

91. M. S. Nr. 29/27. *Rectumpolyp.* Die Nerven waren hier nicht darstellbar.

92. A. S. H. 184/27. *Gutartiger Nasenpolyp.* Der Polyp besitzt ein niedriges Epithel, das Stroma besteht aus sehr dichtem Bindegewebe mit zahlreichen Gefäßen, Nerven lassen sich jedoch mit Sicherheit nicht nachweisen.

93. A. S. H. 238/27. *Cervixpolyp.* Mit einfachem, hohem, zylindrischem Epithel bekleideter Polyp, den die Abb. 10a veranschaulicht. Die dort schwarz umrandete Stelle wurde stärker vergrößert und in Abb. 10b gezeichnet. Man sieht deutlich, wie in dem zellreichen Stroma feine Nerven verlaufen, die die Windungen des Epithels nachahmen.

94. D. M. 240/27. *Cervixpolyp.* Teils mit Plattenepithel, teils mit Zylinderepithel überzogener Polyp. Im Stroma reichlich Gefäße, aber nur spärliche Nerven.

95. D. M. 192/27. *Cervixpolyp.* Der Polyp besteht fast ausschließlich aus cystisch erweiterten Drüsen, Nerven sind nicht zu erkennen.

96. D. M. 197/27. *Cervixpolyp.* Nerven haben sich hier nicht darstellen lassen.

97. D. M. 213/27. *Cervixpolyp.* Gefäß- und drüsreicher Polyp, aber keine Nerven nachzuweisen.

Kontrollen.

98. D. M. 216/27. *Lymphogranulomatose der Halsdrüsen.* Es findet sich ein sehr gefäßreiches, aber nervenfreies Granulationsgewebe mit Sternbergschen Riesenzellen.

99. A. S. H. 283/27. *Lymphogranulomatose.* In dem von der Lymphogranulomatose durchsetzten Gewebe, das noch am Rande erhalten ist, zahlreiche große Nervenstämme und Gefäße. Im Granulationsgewebe keinerlei Nerven zu finden.

100. D. M. 213/27. *Derbes Granulationsgewebe am Hoden.* In derbem Bindegewebe finden sich reichlich Zellen und Gefäße, aber keine Nerven.

Wenn wir nun am Ende unserer Ausführungen zu unseren Befunden Stellung nehmen sollen, so können wir wie *Young*¹⁶ zunächst einmal feststellen, daß man in einer großen Anzahl von Geschwülsten doch verhältnismäßig oft Nerven antrifft. Ohne zu entscheiden, welcher Art diese Nerven sind, kann man sich die Frage vorlegen, ob das Auftreten von Nerven an eine bestimmte Art von Geschwülsten gebunden ist. Wir haben lediglich bei den meisten Carcinomen, bei Sarkomen, Adenofibromen und in einem Endotheliom Nerven finden können, auch die Polypen und Papillome können, wie wir an einigen Fällen zeigen konnten, Nerven enthalten, jedoch waren die von uns beobachteten 8 Myome, 2 Endotheliome und 1 Gliom völlig nervenlos. Aus den sehr genauen Untersuchungen von *K. Meyer*¹⁰ wissen wir jedenfalls, daß die Myome niemals Nerven zeigen und unsere Befunde konnten diese Annahme nur bestätigen. Von den Gliomen und Endotheliomen haben wir zu wenige untersucht, um größere Schlußfolgerungen ziehen zu können. Es bleiben also

lediglich die Carcinome, die Sarkome, die Fibroadenome, sowie die Polypen und das Papillom, bei denen doch wohl feststeht, daß sie biologisch außerordentlich verschieden sind. Das Auftreten von Nerven ist also offenbar im allgemeinen nicht an eine bestimmte Art von Gewächsen gebunden. Hat das nun vielleicht nicht noch andere Gründe? In der Tat ist es nun bei unseren Fällen der verschiedensten Carcinome sehr auffallend gewesen, daß sämtliche untersuchten Metastasen (8), sowie die umschriebenen, in sich geschlossenen Carcinome wohl häufig Gefäße in ihrem Stroma zeigten, aber niemals Nerven. Diese Tatsache steht vielleicht in einer gewissen Analogie zu den Myomen und den meisten Gliomen, die ja trotz ihres ganz anderen biologischen Verhaltens meist in sich abgeschlossene Geschwülste sind. In der Mehrzahl dieser Fälle ist es leicht gelungen, am Rande der Gewächse, wenn noch normales Organgewebe vorhanden war, Nerven zu finden, die aber nie eine Beziehung zu der Geschwulst selbst hatten. Einen gewissen Widerspruch bilden scheinbar die Befunde unserer Fälle 1, 4 und 21, wo wir entweder in den primären Tumoren Nerven fanden und in ihren Metastasen keine, oder umgekehrt. Auf die Innervation der Papillome und Polypen werden wir noch im besonderen zu sprechen kommen. Womit hängt es aber nun zusammen, daß nur ein Teil der Carcinome deutliche Nerven aufweist? Diese Frage ist eng mit der nach der Natur der in den Geschwülsten gefundenen Nerven verknüpft und zwar handelt es sich darum, ob die gefundenen Nerven vorherbestehende, oder für und mit dem Gewächs neugebildete sind. Auch *Young*¹⁶ hat sich ebenso wie andere Forscher diese Frage vorgelegt und ist zum Teil wohl der Überzeugung, daß die Mehrzahl der vorgefundenen Nerven präexistenten Fasern entspricht, jedoch glaubt er auch an die Möglichkeit des Vorkommens von vasomotorischen Nerven, zumal man so oft die Nerven mit den Gefäßen verlaufend findet. Wir glauben nun, aus unseren Präparaten das gewonnen zu haben, daß sich eigentlich nur dann in den Geschwülsten Nerven finden, wenn diese sich infiltrativ in normales Gewebe hineindrängen, während jedoch alle in sich abgeschlossenen, umschriebenen Gewächse, die natürlich auch im ganzen sich in einem normalen Gewebe entwickelt haben, nervenlos sind, wie wir schon erwähnten. Das beste Beispiel ist die Krebsmetastase, wie sie in Kugelform in irgendeinem Organ sich entwickelt. Wenn man sich eine solche Metastase auf dem Blut- oder Lymphweg verschleppt denkt, als Konglomerat von lebensfähigen, unendifferenzierten Zellen, die ihre eigenen Wachstumsgesetze haben, so kann man sich unmöglich vorstellen, wie sie Nerven besitzen sollen, es müßte denn sein, daß nachträglich aus dem gesunden Gewebe der Umgebung welche hineinwachsen, wie das ja beim Papillom vorkommt (*Julius*⁸), aber dann müßte es doch irgendwo einmal gelungen sein, besonders in den Serienschnitten, den Eintritt der Nerven in die Geschwulst

aufzufinden. Wir sind deshalb der Ansicht, daß die Mehrzahl der gefundenen Nerven in den beobachteten Geschwülsten mit wenigen Ausnahmen vorher bestehende Nerven sind, von denen ja bekannt ist, wie groß ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber den Geschwülsten ist und worauf wir schon mehrfach haben hinweisen können^{3, 4}. Ein morphologischer Beweis, ob es sich um alte oder neue Nerven handelt, ist der Verlauf und die Art der gefundenen Nerven. Wir haben nämlich bei neugebildeten Nerven, wie das aus der Regeneration zur Genüge bekannt ist, meist feine, oft geschlängelt verlaufende Fasern zu erwarten, die häufig auch noch Sprossungsscheinungen zeigen. Deutlich ist das in der Abb. 9 an dem Papillom zu sehen, wo es sich zweifellos in der Neubildung auch um neugewachsene, feinste, geschlängelt verlaufende, teils auch mit Answellungen versehene Fasern handelt. Diesen Befund haben wir außer bei den angeführten Polypen nirgends erheben können. Meist bekommt man, wie ein Teil unserer Abbildungen von den Carcinomfällen zeigt, kleinere und größere markhaltige und marklose Nervenbündel zu Gesicht, die in einer bestimmten Richtung verlaufend verschiedentlich im Schnitt getroffen wurden und sehr häufig aus dem normalen Gewebe kommend durch die Geschwulst zu verfolgen sind. Sie verlaufen nun alle keineswegs in völlig neugebildetem Gewebe, sondern eben in altem Organgewebe, in das die Tumorzellen infiltrativ hineingewachsen sind. Aus diesem Grunde ist es durchaus kein Wunder, wenn man mitten neben Geschwulstzellen erhaltene, oder auch degenerierte Nerven findet, auch Sprossungsscheinungen kommen zuweilen vor, wie wir es beim Carcinom beobachten konnten (s. 3). Das gilt nun keineswegs für die Carcinome allein, sondern wohl für die meisten bösartigen Gewächse, so veranschaulicht ja auch die Abb. 7, wie bei einem Sarkom der Kopfhaut, einer doch so nervenreichen Gegend, selbst die nervösen Haarendigungen mitten zwischen Sarkomzellen erhalten geblieben sind. *Goldmann*² beschreibt ganz ähnliche Fälle und *Young*¹⁶ bildet ebenfalls ein Sarkom mit erhaltenen Nerven ab, die ein kleines Gefäß begleiten. Da Gefäßnerven in den verschiedensten gefäßhaltigen Geweben vorkommen, ist es natürlich auch nicht überraschend, wenn man in dem von einer Geschwulst heimgesuchten Organgewebe mit den Gefäßen verlaufende (Gefäß-) Nerven findet, wie das klar aus der Abb. 2, 3, 8 hervorgeht. Wir sind jedoch nicht der Ansicht, daß alle gefundenen Nerven, auch wenn sie in unmittelbarer Nähe der Gefäße verlaufen, wirkliche Gefäßnerven sind, zumal sie doch auch die Gefäße nur begleiten können, weil sie den gleichen Weg haben. Gewisse Schwierigkeiten in der Deutung hat uns das eine Endotheliom der Dura mater gemacht, das wir in der Abb. 8 dargestellt haben. Dabei ist nämlich überraschend, daß die kleinen Nervenbündel mitten in der Geschwulst im Stroma und in der Nachbarschaft von Gefäßen verlaufen, allerdings auch

ohne daß sich Beziehungen zu den Geschwulstzellen feststellen lassen. Wir haben leider nicht feststellen können, ob die Stelle des Präparates etwa einem Stück Dura entspricht, das völlig von der Geschwulst durchwachsen ist, in diesem Falle könnten die vorhandenen Nerven solche der Dura sein. Andernfalls müßten sie neugebildete, mit den Gefäßen ziehende Nerven (Vasomotoren ?) sein, aber wir haben dafür zu wenig Anhaltpunkte, zumal wir diese Nervenbündel nur an wenigen, dicht nebeneinander liegenden Stellen gefunden haben und sie bei den anderen untersuchten Endotheliomen ganz fehlten. Sollte es sich bei einigen der in den verschiedensten Geschwülsten gefundenen Nerven tatsächlich um echte Gefäßnerven handeln, so könnte ihnen ein indirekter trophischer Einfluß auf das Wachstum des Tumors nicht abgesprochen werden, wie es ja auch die eingangs geschilderten Versuche erwarten lassen, wenn wir auch keinen strikten Beweis erbringen können. Man muß sich jedoch gerade bei dieser Frage darüber klar sein, daß schließlich für die Ernährung einer Geschwulst ihre Lage bzw. ihr Mutterboden von großer Wichtigkeit ist, so daß sie selbst u. a. weder Gefäße noch Nerven benötigt. Die bisher vorliegenden Versuche sind in dieser Hinsicht viel zu einseitig und die biologischen Bedingungen liegen ganz anders als beim Menschen, in der Mehrzahl der Fälle handelt es sich dabei um durch Teer erzeugte Geschwülste. So umstritten die eigentliche Bedeutung der Nerven beim Wachstum ist, so scheint doch das eine sicher zu sein, daß zum Wachstum selbst Nerven nicht unbedingt notwendig sind, wie uns das embryonale Wachstum, die Kulturen *in vitro* und die Transplantationen zeigen. Die Annahme von spezifischen trophischen Nerven ist jedenfalls in vielem sehr hypothetisch, im Grunde genommen haben doch auch die Gefäßnerven einen starken Einfluß auf die Ernährung und das Wachstum eines Gewebes, so daß man von eigenen trophischen Nerven im allgemeinen absehen kann. In all den bisher von uns beschriebenen Fällen handelt es sich also bei den vorgefundenen Nerven um präexistente von ganz verschiedener Herkunft, *ein richtiges Einwachsen neugebildeter Nerven aus der Umgebung in eine umschriebene Geschwulst, wie es bisweilen die Gefäße tun, haben wir nie feststellen können*. In den nun noch übrigbleibenden Fällen von Polypen und einem Papillom dagegen müssen wir unbedingt ein Einwachsen von Nervenfasern aus dem Mutterboden in die Neubildung annehmen. Wenn wir auch unsere Befunde nicht ohne weiteres verallgemeinern können, da wir in der Hauptsache nur bei Cervixpolypen, einem Analpolypen, einem Kondylom und einem Penispapillom Nerven fanden und ja die Polypen biologisch durchaus nicht einheitlich sind, so sind doch sicher die Wachstumsbedingungen der von uns beobachteten Formen ganz andere als die der echten Geschwülste. Wie sich die Polypen des Darms bei der sog. *Polyposis adenomatosa* verhalten, die ja so nahe Beziehungen zum Carcinom

haben kann, konnte leider nicht untersucht werden und bleibt späteren Untersuchungen vorbehalten. Es läßt sich von den gutartigen Polypen und Papillomen ganz generell nur sagen, daß sich von einem Mutterboden aus alle Schichten mehr oder weniger papillär erheben und so eine Oberflächenvergrößerung darstellen. Daß aber auch Nerven sich finden können, ist doch wohl von vornehmerein wahrscheinlich. Während es uns in 3 Fällen nicht gelungen ist, Nerven zu sehen, haben wir bei 2 Cervixpolypen einwandfrei solche nachweisen können, wie ja die Abb. 10a und 10b zeigen. Es handelt sich dabei um feinste, geschlängelt verlaufende, sicher neugebildete Nervenfasern, die in ihrem Verlauf die Windungen der Polypenoberfläche mitmachen. Ob diese feinsten Fasern der Sensibilität oder Sekretion dienen, oder gar Gefäßnerven sind, läßt sich nicht entscheiden. Die klinische Angabe, daß z. B. Darmpolypen schmerhaft sind, läßt sich nicht gut verwenden, weil ja bei solch kleinen Gebilden bei irgendwelchen mechanischen Eingriffen auch ebensogut die Umgebung Schmerzempfindung verursachen kann, denn wie wir wissen, ist ja die Darmschleimhaut im allgemeinen schmerzunempfindlich für mechanische Reize. Erwähnen müssen wir hier noch einen Analpolypen, der ausgesprochen viele, offenbar gewucherte Nerven zeigte, ebenso wie zahlreiche neugebildete Gefäße, da das ganze Stroma stark chronisch entzündlich gereizt war. Wucherung der Nerven kommt also zweifellos bei entsprechenden Reizen vor, wir konnten sogar bei menschlichen Carcinomen an größeren Nervenstämmen abortive Sprossungserscheinungen beobachten (s. Herzog³). Bei experimentellem Teerkrebs sind Wucherungen der Nerven vor der Entwicklung der Geschwulst in dem gereizten Mutterboden von *Julius*⁸ beobachtet worden, bei der Ausbildung des Carcinoms kommt es jedoch nach *Julius* zu der bemerkenswerten Erscheinung einer Desinnervation, die sich an dem Katastropismus der Fasern äußert und deren Ende das völlige Verschwinden der Nerven aus der Geschwulst bzw. dem Geschwulstbereich ist. *Itchikawa, Baum* und *Uwatoko*⁶ dagegen glaubten gerade beim Teerkrebs gewucherte Nerven im Gewächs selbst gefunden zu haben und neuerdings auch *Martynoff*¹⁷, was wahrscheinlich auf die besondere Art bzw. die Intensität des Reizes zurückzuführen ist. Bei transplantierten Tumoren konnte Hineinwachsen von Nerven aus dem gesunden Gewebe jüngst von *Milone*²⁰ (s. u.) beobachtet werden. Wir möchten jedenfalls nochmals betonen, daß bei den bösartigen Geschwülsten und erst recht bei den experimentellen Tiertumoren die biologischen Verhältnisse ganz andere sind als bei den gutartigen Polypen und Papillomen. Daß die Polypen innerviert sein können, ist schon lange bekannt, so hat *Billroth* (angef. nach *Young*¹⁶) in einem Nasenpolypen neugebildete Nerven nachgewiesen, während es in unserem einzigen Fall nicht mit Sicherheit gelang. Ganz ähnlich wie die beiden Cervixpolypen verhält sich auch das schon beschriebene Penispapillom mit seinen neu-

gebildeten Nerven, jedoch muß hier erwähnt werden, daß sich keineswegs in allen Papillen desselben Nerven fanden. Dieser Befund spricht sehr für die Annahme von *Julius*⁸, der bei experimentell erzeugten Papillomen beobachtete, daß sie erst nervenlos waren und erst bei längerem Bestehen Nerven erhielten. In diesem Falle legt uns der Befund die Deutung sehr nahe, daß es sich um Gefäßnerven handeln könnte, Äste zu den Epithelien haben wir jedenfalls nie finden können, aber überall begleitende Gefäße, wir leugnen jedoch nicht das Vorkommen sensibler Nerven. Zum Schluß müssen wir nun noch mit einigen Worten auf die zum Vergleich gegenüber den Geschwülsten untersuchten Fälle von Lymphogranulomatose und Granulationsgewebe zu sprechen kommen. Daß sich in den 3 Fällen keine Nerven fanden, ist wohl Zufall, man wird sicher, wenn man mehr Material zur Verfügung hat, ebenso wie in den Geschwülsten erhaltene, präexistente, oder gewucherte Nerven finden, auch wird das rein quantitativ ganz davon abhängen, ob der Mutterboden wenig oder reich innerviert war. Es ist sehr wahrscheinlich, daß man im Granulationsgewebe, je nach seinem Alter und der Ausgangsstelle sogar neugebildete Nerven finden kann, es wäre deshalb nicht ohne Interesse, nach dieser Richtung hin Untersuchungen anzustellen.

Während der Korrektur erhielten wir eine Arbeit von *Milone*²⁰ „Über das Wachstum der Nervenfasern in implantiertem Geschwulstgewebe“. Der Verf. hat den zentralen Stumpf eines N. ischiadicus bei einer weißen Ratte in ein dem Tiere implantiertes Sarkom eingepflanzt und fand dabei innerhalb der Geschwulst ein Aussprossen der Nervenfasern vom Stumpf aus wie bei der Regeneration des durchschnittenen Nerven. Eine Verbindung der neugebildeten Nervenfasern mit den Geschwulstzellen konnte nicht nachgewiesen werden, außerdem wurde das Sarkom durch den implantierten Nerven in keiner Weise in seinem Wachstum beeinflußt, er wuchs unter genau den gleichen Bedingungen wie ein Kontrolltumor, der an der entsprechenden anderen Seite des selben Tieres zu gleicher Zeit eingepflanzt war. Diese Befunde bestätigen unsere Anschauungen in zweifacher Richtung, einmal, daß Nerven in einer Geschwulst im allgemeinen keine Beziehung zu den Geschwulstzellen haben, also auch keine spezifischen Endigungen und dann, daß Nerven in einer Geschwulst nicht nur erhalten bleiben, sondern unter gewissen Umständen auch gut darin wachsen können. So ist es auch verständlich, daß in einem Gewächs Regenerationserscheinungen an den als präexistenten Nerven auftreten können, die von manchen Untersuchern als neugebildete spezifische Geschwulstnerven beschrieben wurden. *Milones* Untersuchungen haben aber keine Stütze geliefert für das Vorhandensein von spezifisch trophischen Nerven, die das Geschwulstwachstum selbst beeinflussen. Bei einem gemischten Nerven, wie dem N. ischiadicus müßte man auch trophische Fasern erwarten, falls es solche über

haupt gibt. Wir möchten noch einmal zusammenfassen, daß das Vorhandensein von neugebildeten Nerven in vielen Fällen von experimentellen und auch bisweilen bei Spontangewächsen auf besondere Reize zurückzuführen ist, daß aber eine funktionelle Beziehung zu dem Geschwulstgewebe selbst, dessen morphologischer Ausdruck spezifische Endapparate an den Tumorzellen wären, grundsätzlich abzulehnen ist.

Zusammenfassung.

Es wurden etwa 100 Fälle ganz verschiedenartiger, gutartiger, wie bösartiger Geschwülste mit ihren Metastasen auf ihren Nervengehalt untersucht mit der modifizierten Bielschowskyschen Silbermethode zur Darstellung der Achsenzylinder der Nerven. Zur Untersuchung kamen 58 Carcinome mit 8 Metastasen, 11 Sarkome, 1 Hypernephrom, 1 Gliom, 3 Endotheliome, 4 Adenofibrome, 8 Myome, 1 Papillom, 1 spitzes Kondylom, 9 Polypen und zum Vergleich 2 Lymphogranulome und 1 Granulationsgewebe. Es hat sich dabei ergeben, daß man bei der Mehrzahl der ganz verschiedenartigen Geschwülste häufig Nerven im Stroma findet, wenn die Gewächse nicht umschrieben, in sich geschlossen sind und das von ihnen infiltrativ durchwachsene Organgewebe überhaupt Nerven enthält. In allen abgegrenzten Primärgeschwülsten, gutartigen wie bösartigen sind niemals Nerven zu finden, ein sekundäres Einwachsen aus der Umgebung wurde nicht beobachtet. Für die umschriebenen Metastasen der Carcinome gilt das gleiche. Die bei den Spontangeschwülsten gefundenen Nerven sind meist als erhalten gebliebene, vorgebildete aufzufassen, die bekanntlich Gewächsen gegenüber äußerst widerstandsfähig sind, wenn man auch ab und zu Degenerationserscheinungen an ihnen findet. Wucherungerscheinungen sind an den Nerven seltener wahrzunehmen, bei den experimentellen Geschwülsten jedoch sind sie häufig, haben aber als Reizerscheinungen nichts mit der Geschwulst an sich zu tun. Die vielfach als nervöse Endapparate beschriebenen Gebilde dürften wahrscheinlich meist ebenfalls Regenerationserscheinungen (Wachstumsconi) sein. *Eine Beziehung der gefundenen Nerven zu den Geschwulstzellen selbst wurde ebenso wie spezifische nervöse Endapparate an ihnen gänzlich vermißt.* Im Gegensatz zu den echten Geschwülsten stehen die von uns untersuchten Polypen (Cervix- und Analpolypen), sowie ein gutartiges Penispapillom und ein Kondylom, die typische neugebildete Nerven, vielleicht Gefäßnerven zeigten. Dieses Verhalten läßt sich mit ihrer gänzlich andersartigen Entwicklung und ihrer anderen biologischen Eigenart erklären. Die Befunde an den Polypen können vorerst nicht verallgemeinert werden, da sie untereinander zu verschieden sind und wir nur einige Arten untersuchten. Über die Natur der bei den Geschwülsten gefundenen Nerven können wir nichts Sichereres aussagen, es sind sowohl markhaltige, wie marklose, ein Teil ist wohl zu den Ge-

fäßnerven zu rechnen. Die Befunde stützen unsere Ansicht über die echten Geschwülste, daß sie ohne Nerveneinfluß, nach ihren eigenen Wachstumsgesetzen sich entwickeln können. Daß die Gefäßnerven des umgebenden Gewebes auf das Wachstum und die Entwicklung einer Geschwulst Einfluß haben können, wird keinesfalls geleugnet, es ist diese Frage aber nicht gleichbedeutend mit der spezifischen Innervation der Gewächse; *spezifische, funktionsfähige oder spezifisch trophische Nerven der Geschwülste gibt es ebensowenig wie nervöse Endapparate.*

Tabelle.

Art des untersuchten Materials	Anzahl
<i>Carcinome</i> (inkl. 8 Metastasen)	58
<i>Sarkome</i>	11
<i>Hypernephrom</i>	1
<i>Gliom</i>	1
<i>Endotheliome</i>	3
<i>Adenom</i>	1
<i>Adenofibrome</i>	4
<i>Myome</i>	8
<i>Papillom</i>	1
<i>Spitzes Kondylom</i>	1
<i>Polypen</i>	9
<i>Lymphogranulome</i>	2
<i>Granulationsgewebe</i>	1

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Fischer-Wasels, B.*, Metaplasie und Gewebsmißbildung. Allgemeine Geschwulstlehre. Handbuch d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. XIV, 2, S. 1762. — ² *Goldmann, Bruns*' Beitr. z. klin. Chir. **72**, S. 1. 1911. — ³ *Herzog, E.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**, Heft 1/2. 1924. — ⁴ *Herzog, E.*, Zeitschr. f. ges. Neurol. u. Psychiatrie **103**, Heft 1/2. 1926. — ⁵ *Itchikawa, Baum, Kotzareff, Uwatoko*, Transact. of the Japan. pathol. soc., Tokyo **15**. 1926. — ⁶ *Itchikawa, Baum* und *Uwatoko*, Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer **13**. 1924. — ⁷ *Itchikawa* und *Kotzareff*, daselbst **14**. 1925. — ⁸ *Julius, H. W.*, Inaug.-Diss. Leiden 1926. — ⁹ *Kimura*, Transact. of the Japan. pathol. soc., Tokyo **15**, S. 288. 1925. — ¹⁰ *Meyer, K.*, Inaug.-Diss. Königsberg 1910. — ¹¹ *Müller, L. R.*, Die Lebensnerven. Berlin. Springer 1924. — ¹² *Nakamoto, Gann*, Tokyo **20**. 1926. — ¹³ *Pearce und van Allen*, Journ. of exp. med. **42**, S. 431. 1926. — ¹⁴ *Schotté*, Compt. rend. des séances de la soc. de phys. et d'histoire natur., Genève **39**. 1922; **40**. 1923. — ¹⁵ *Weiss*, Zeitschr. f. mikr. Anat. u. Entw. Mechan. (Roux) **104**, Heft 3/4. 1925. — ¹⁶ *Young*, Journ. of exp. med. **2**. 1897. — ¹⁷ *Martynoff*, Ref. im Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **40**, Heft 3/4, S. 170. 1927. — ¹⁸ *Heim, Fr.* und *Fr. P. Tinozzi*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **25**, Heft 5. 1927. — ¹⁹ *Argaud, R.*, Compt. rend. de l'acad. des sciences. Paris 1925, S. 551. — ²⁰ *Milone, S.*, Archiv. per le scienze mediche, **49**. Nr. 9. 1927. — ²¹ *Schmidt, M. B.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **148**, 1897.