

(Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses in Mainz. Prosektor:
Dr. *Heinrich Müller*.)

Eine einheitliche Erklärung für die im menschlichen Körper vorkommenden geweblichen Neubildungen.

Von
Heinrich Müller.

Mit 20 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Februar 1928.)

I. Epithelregeneration und Krebsbildung.

Zwischen Geschwulstbildung und Regeneration bestehen enge Beziehungen. Das ergibt sich eindeutig aus den Beobachtungen der menschlichen Pathologie und insbesondere auch aus den experimentellen Untersuchungen der letzten Jahre. „Sowohl für die . . . Reizgeschwülste wie für die experimentell erzeugbaren und nach Infektionen entstehenden Geschwülste, wie überhaupt für alle Tumoren, die ätiologisch durch äußere Schädigungen bedingt sind, läßt sich heute schon recht gut der Nachweis führen, daß sie auf Regenerationsvorgänge zurückgehen“ (*B. Fischer-Wasels*⁵).

Der Lösung des Geschwulstproblems werden wir also näher kommen, wenn es gelingt, die Vorgänge der Gewebserneuerung zu erkennen.

Ich nehme zum Ausgangspunkt die Regeneration der Epidermis. Nach allgemeiner Ansicht stellt das Stratum germinativum die Cambiumschicht dar, von der aus durch Zellteilung die Erneuerung der Epidermis erfolgen soll.

Wollen wir mit diesem Erneuerungsvorgang der Epidermis die Krebsentstehung in Beziehung setzen, so geraten wir in die größten Schwierigkeiten. Die Cambiumzelle der Epidermis ist eine bereits weitgehend differenzierte Zelle, an der wir beim Vorgang der physiologischen Epidermiserneuerung andere Eigenschaften als die Ausreifung zur Oberflächenepithelzelle nicht erkennen können. Soll die gleiche Cambiumzelle die Ausgangszelle für ein Carcinom werden, so müssen wir ihr embryonale Eigenschaften zubilligen, die sie vielleicht latent besitzt, aber nur unter den besonderen Verhältnissen der Krebsentstehung entfaltet.

Um dem meines Erachtens unberechtigten Einwand zu begegnen, daß die Basalzellen der Epidermis undifferenziert wären und embryo-

nalen Charakter besäßen, möchte ich schon hier hervorheben, daß die genannten Regenerationsvorgänge für das Epithelgewebe überhaupt, insbesondere auch für das einschichtige Zylinderepithel gelten sollen, dessen ausgesprochener Epithelcharakter doch nicht bestritten werden kann. Im übrigen können die Basalzellen der Epidermis dem einschichtigen Zylinderepithel der Schleimhäute durchaus gleichgestellt werden. Das ergibt sich schon aus der Tatsache, daß die Oberhaut niederer, im Wasser lebender Wirbeltiere dauernd einen einschichtigen oder aus wenigen Zellagen bestehenden Epithelbelag aufweisen, und daß beim Übergang der Wassertiere zum Landleben eine Verdickung der Epidermis eintritt, zum Teil infolge gesteigerter Neubildung nach Eintrocknung der obersten Schicht.

Die beim geschwulstmäßigen Wachstum in Erscheinung tretende Charakteränderung der Epidermiscambiumzelle, wie sie sich in Änderung der *Wachstumsrichtung*, der *Wachstumsgeschwindigkeit* und vor allem auch in den oft erheblichen *Abweichungen vom Bau des physiologischen Ausgangsgewebes* ergibt, hat man durch die Begriffe der Anaplasie, Kataplasie, Metaplasie usw. zu erklären versucht. Eine befriedigende Erklärung vermögen uns diese Begriffe nicht zu geben.

Solche Gedankengänge führten dazu, im embryonalen (*Cohnheim*⁴) oder im späteren Leben (*Ribbert*^{21, 22, 23}) verlagerte Epithelkeime als Ausgangsgewebe für die Geschwulstentstehung anzusprechen. Tatsächlich sind solche örtlich von der Epidermis getrennten Epithelverbände (Keime) und vor allem auch Hautkrebse nachgewiesen worden, die, soweit sich das überhaupt histologisch feststellen läßt, keinen Zusammenhang mit der Epidermis hatten (*Ribbert*²², *Borrmann*² u. a.).

Aber auch mit diesen Befunden ist nicht viel gewonnen, da sie die Charakteränderung der ausgeschalteten Epidermiszellen nicht erklären können. *B. Fischer-Wasels*⁵ sagt darum mit Recht: „Es muß für die nachweislich auf Entwicklungsstörungen zurückzuführenden Geschwülste „die *Cohnheim-Ribberts*che Theorie“ dahin modifiziert werden, daß nicht die mechanische Verlagerung eines Gewebskeimes, nicht die Ortsveränderung, sondern die Ausschaltung eines Gewebekomplexes aus den physiologischen Beziehungen zum Gesamtkörper, insbesondere zum Stoffwechsel des einheitlichen Organismus die wesentliche Grundlage der Geschwulstbildung ist. Das Wesen dieser physiologischen Keimausschaltung ist uns bis heute noch unbekannt“ (l. c. S. 1506).

In allen diesen Gedankengängen muß ein Fehler sein, da sie die Schwierigkeiten des Geschwulstproblems nicht lösen, sondern nur verschieben. Das veranlaßte mich, die Grundlage dieser Theorien, die physiologische Gewebsneubildung, einer genauen Nachprüfung zu unterziehen.

Ich ging aus von der Untersuchung der physiologischen Erneuerung des Haut- und Schleimhautepithels. *Virchow*³⁵ gibt über das Verhält-

nis zwischen Hornschicht (seiner eigentlichen Epidermis) und dem Rete Malpighi folgende Beschreibung:

„Untersuchen wir nun die Grenze zwischen Epidermis (gemeint ist die Hornschicht) und Rete, so ergibt sich fast bei allen Arten der Betrachtung, daß fast plötzlich an die innerste Lage der Epidermis sich Elemente anschließen, die zunächst noch immer platt sind, aber schon einen größeren Dickendurchmesser haben, innerhalb deren man sehr deutlich Kerne erkennt, welche in den Plättchen der Epidermis fehlen. Diese ziemlich großen Elemente stellen den Übergang dar von den ältesten Schichten des Rete Malpighi zu den jüngsten der Epidermis. Hier ist der Punkt, von wo aus sich die Epidermis regeneriert, welche ihrerseits eine träge Masse darstellt, die an der Oberfläche durch Reibung und Abblätterung allmählich entfernt wird.“

Diese Darstellung besitzt auch heute noch in ihren wesentlichen Grundzügen allgemeine Gültigkeit.

Man sollte erwarten, daß der Erneuerungsvorgang der Epidermis, der sich in großen, leicht darstellbaren, in ihrer histologischen Struktur durch eingehende Untersuchungen genau erforschten Zellen des Stratum germinativum abspielen soll, leicht zu verfolgen wäre. Das ist aber keineswegs der Fall.

Im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten schreibt *F. Pinkus*¹⁹:

„In der normalen Haut findet man Mitosen in sehr geringer Zahl. Die Vorstellung, daß diese spärlichen Mitosen nicht ausreichen, die recht erhebliche Zellneubildung in der Haut zu decken, ist öfters ausgesprochen worden. Sie hat dazu geführt, neben der mitotischen Zellteilung auch noch eine amitotische, sogenannte direkte Kernteilung vorauszusetzen. Doch ist diese bisher in ihrem Ablauf noch nicht beobachtet worden und wird nur einerseits aus einer Anzahl zweikerniger Zellen geschlossen, andererseits aus der Beobachtung reichlichen neuen Zellauftritts in kurzer Zeit, ohne daß Mitosen in entsprechender Zahl gefunden wurden. Das wirkliche Vorkommen der Amitose in der Epidermis ist noch nicht sicher erwiesen, wenn auch die Gewebeskultur auf künstlichem, festem Nährboden (Agar) Teilungen amitotischer Art bei völligem Fehlen von Mitosen erkennen läßt (*Kreibich* Menschenhaut, Rindercornea).“

„Die oft außerordentlich große Vermehrung der Mitosen in sichtlich vermehrter Zellneubildung (Psoriasis, Haarneubildung, epitheliale Tumoren) läßt es aber doch als wahrscheinlich erscheinen, daß die mitotische Teilung der Basalzellen die einzige normale Neubildungsform der Epidermiszellen sei.“

Auch in dem bekannten Lehrbuch der Histologie von *Stöhr*³² ist die Angabe der mitotischen Neubildung der Epidermis durch die Fußnote ergänzt: „Merkwürdigerweise sind Mitosen nur selten nachzuweisen“ (S. 388).

*Hoepke*¹⁰ wiederum schreibt in dem kürzlich erschienenen Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen von *Möllendorf* auf Seite 4:

„Daß man so selten Mitosen sieht, ist vielen Autoren aufgefallen. Am nächsten liegt es wohl, dem langsamen Eindringen der Fixierungsflüssigkeiten durch die verhornten Schichten der Epidermis die Schuld beizumessen. Indessen konnte

Patzelt (1926) in einem 12 Stunden nach dem Tode fixierten Stück Sohlenhaut noch viele Mitosen feststellen, was um so merkwürdiger ist, als gewöhnlich die Dauer einer Mitose beim Warmblüter mit einer halben Stunde angegeben wird (*Peter* 1924). *Flemming* (1895) hat es andererseits wahrscheinlich gemacht, daß Mitosen schubweise, rhytmisch auftreten.“

Neben einer Reihe von Forschern, die Mitosenbildung auf die Basalzellen beschränkten, führt *Hoepke* wieder andere an, die Mitosen auch in den höheren Schichten fanden. „*Patzelt* (1926) glaubt nach seinen Beobachtungen annehmen zu müssen, daß an der Grenze gegen das Str. granulosum hin eine „für den Zellersatz in der Epidermis vielleicht nicht unbedeutende amitotische Zellvermehrung stattfindet“. Die Ursache soll in den schlechten Ernährungsbedingungen liegen. Am spitzen Kondylom habe ich in den höheren Zellagen so viele Amitosen gesehen, daß mir *Patzelts* Angaben durchaus annehmbar erscheinen“ (*Hoepke*).

Ein klares Bild über den in der Epidermis sich abspielenden Erneuerungsvorgang läßt sich aus diesen Angaben keineswegs gewinnen.

Noch weniger einheitlich sind die Untersuchungsergebnisse, die sich auf Vorgänge der Epidermiserneuerung bei der Wundheilung beziehen. Hervorheben möchte ich hier nur, daß nach der übereinstimmenden Ansicht fast aller Untersucher am Epidermiswundrande keine Mitosen gefunden werden. *Marchand*¹⁵ schreibt darüber: „Mitosen habe ich in den Zellen des Saumes nie gefunden, wohl aber kommen solche in einiger Entfernung vom Rande, und zwar nur in der untersten Lage vor. Immerhin ist ihre Zahl auch hier nicht bedeutend und würde bei weitem nicht ausreichen, um das schnelle Wachstum des Epidermissaumes zu erklären.“ Auch im Handbuch der Allgemeinen Pathologie *Krehl-Marchand* 1924 hält *Marchand* an der Amitose fest, indem er schreibt (S. 496):

„Übrigens muß hervorgehoben werden, daß bei der Neubildung des Oberflächenepithels sowohl der Hornhaut als der äußeren Haut die Vermehrung durch indirekte Zellteilung erst in einiger Entfernung von dem Defekt eintritt, während sie am Rande selbst durch direkte Kernteilung stattfindet (*Marchand, v. Bardeleben*).“

Vielleicht liefert uns die Regeneration des Schleimhautepithels und der Schleimhautdrüsen eindeutige Befunde, die wir dann zur Erklärung heranziehen könnten. Im Epithel der Luftröhre finden sich Mitosen so spärlich, daß sie, wie *Schaffer*²⁷ hervorhebt, von aufmerksamen Untersuchern ganz übersehen werden konnten. *Schaffer* führt *Patzelt* an, der in seinen zahlreichen Präparaten keine Mitosen im mehrstufigen Zylinderepithel finden konnte und daher unter Hinweis auf Fälle von Amitose in fertigen Flimmerzellen annahm, daß die Zellvermehrung durch Amitose der Ersatzzellen erfolge. *Schaffer* selbst glaubt, daß am Trachealepithel keine regelmäßige Zellabstoßung statfinde und die einzelnen Zellen offenbar eine lange Lebensdauer besitzen.

Wir verfügen weiter über sehr sorgfältige Untersuchungen des Anatomen *H. Stieve*²⁹ über die Erneuerung der Schleimhaut der Cervix uteri.

Hier sei nur kurz erwähnt, was *Stieve* bei der „Besprechung der Befunde“ über die Epithelerneuerung zusammenfassend aussagt (Seite 412): „Die oben genau beschriebenen Stellen, in deren Bereich die Schleimhaut mehrzeilig oder sogar mehrschichtig erscheint, entsprechen sicher den Stellen, an denen sich die Epithelzellen stark vermehren. Stets geht die Vermehrung auf direktem Wege vor sich. Abgesehen von ganz vereinzelt Fällen nach der Geburt fand ich niemals Mitosen in der Deckschicht des Halskanals oder in der Wand seiner Drüsen.“ (Die genaueren Befunde sollen uns später noch beschäftigen.)

Während also der Erneuerungsvorgang in der Epidermis bald durch amitotische, bald durch mitotische, bald durch beide Teilungsformen erfolgen soll, nimmt *Patzelt*²⁷ für das Trachealepithel und *Stieve* für die Schleimhauterneuerung des Uterus nur die amitotische Zellteilung an. Diese Feststellung *Stieves* ist um so auffälliger, als doch die amitotische Zellteilung (wenigstens nach der lehrbuchmäßigen Darstellung) für die Zellvermehrung im erwachsenen Organismus nahezu abgelehnt wird. Ja, *Roessle*²⁶ vertritt die Auffassung, „daß die Amitose für das Gesamtwachstum der Gewebe keine Rolle spielen kann und selbst an ihren häufigen Fundorten nichts, nicht einmal lokal etwas in dieser Beziehung leistet.“

Schließlich möchte ich zum Vergleich noch die Zellvermehrung heranziehen, wie sie sich bei der ins Grenzenlose gesteigerten Neubildung einer von der Epidermis abgeleiteten Geschwulst darstellt. In der kürzlich erschienenen sorgfältigen Arbeit von *G. Miescher* (Die Entstehung der bösartigen Melanome, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 264, 86. 1927) findet sich über die „Teilungsvorgänge“ folgende Darstellung (Seite 113):

„Die Teilungsvorgänge im Melanom bieten gewisse Eigentümlichkeiten dar, welche noch der Aufklärung bedürfen. Gerade am Ursprungsort der Melanome im Gebiete der epidermalen Auflösung ist ein außerordentlicher Mangel an Mitosen geradezu auffällig. Man kann oft große Strecken durchmustern, ohne einer einzigen Mitose zu begegnen. Ganz besonders spärlich sind Mitosen in den intraepithelialen Zellnestern zu finden. — Sie fehlen dort häufig ganz. Diese Eigentümlichkeit erinnert an die Verhältnisse beim Naevus, wo Mitosen auch während des Abtropfungsvorganges vollständig vermißt werden. Wir stehen hier noch vor einem Rätsel, denn für die Annahme, daß die Teilungen vorwiegend auf amitotischem Wege vor sich gehen, was zwar wahrscheinlich ist, finden sich keine genügenden Anhaltspunkte.“ Ferner S. 114: „Da im Naevus einerseits Mitosen vollkommen fehlen, andererseits mehrkernige Zellen oft in großer Zahl auftreten, so haben einige Untersucher (*Unna*, *Dalla-Favera*, *Kyrle*) amitotische Vorgänge angenommen. Diese Annahme wäre bei den Melanomen besonders dort zu erwägen, wo man mehrkernigen Dendritenzellen begegnet, was ziemlich häufig vorkommt.“

Alle diese Untersuchungen haben nicht vermocht, das Dunkel in das der Erneuerungsvorgang der Epidermis gehüllt ist, zu lichten.

Eine wirkliche Neubildung von Bindegewebe, Knorpel, Knochen, Fettgewebe, Blut kann wohl von niemandem geleugnet werden. Durch die Untersuchungen von *Marchand* und seiner Schüler, insbesondere *Herzog* („Über die Bedeutung der Gefäßwandzellen in der Pathologie“. *Klin. Wochenschr.* 2. Jahrg. 1923, S. 684 u. 730) ist es wahrscheinlich gemacht, wenn nicht erwiesen, daß das Gefäßmesenchym gewebbildende, embryonale Eigenschaften besitzt. Das gilt insbesondere auch für die Neubildung von Fettgewebe nach den äußerst sorgfältigen Untersuchungen des Münchener Anatomen *Wassermann*³⁸.

Was veranlaßt uns eine dauernde embryonale Gewebserneuerung abzulehnen in den drüsigen Organen, in der Niere, im Myokard, in der Körpermuskulatur, in der Epidermis? Doch nur die herrschende Vorstellung, daß sich mit und nach der Bildung der Keimblätter Zellbezirke abgliedern, Selbständigkeit erlangen und zu Organen auswachsen, die schon während ihres Ausbaues jeden Zusammenhang mit dem mesenchymalen Keimgewebe außer durch die ernährenden Gefäße verlieren.

An der Lehre, daß sowohl das Ektoderm wie das Entoderm (der Epiblast und Hypoblast der Keimblattlehre) abgesehen vom Primitivstreifen, vom Mesoderm getrennt sind, hat man, wie *Marchand*¹⁶ sich ausdrückt, „wie an einem Axiom bis in die neuere Zeit festgehalten gegenüber manchen vorübergehenden Erschütterungen, die namentlich die Lehre von den malignen Neubildungen betrafen. In neuerer Zeit sind aber wiederholt Zweifel entstanden, ob die histogenetische Trennung beider Gewebe tatsächlich zu Recht besteht.“

Tatsächlich ist die Allgemeingültigkeit der Keimblättertheorie durch zahlreiche Beobachtungen erschüttert.

Insbesondere gilt das für die Spezifität der Keimblätter sowohl bei der ersten embryonalen Entwicklung wie bei der Regeneration. Während z. B. ursprünglich die Bildung der glatten und quergestreiften Muskulatur als spezifische Leistung des Mesoderms angesehen wurde, glauben wir heute, daß die glatten Muskeln der Schweißdrüsen und die inneren Augenmuskeln (*Mm. sphincter, dilatator* sowie *retractor pupillae*) ektodermale Bildungen sind. Noch weniger sind mit der Keimblattlehre vereinbar die Beobachtungen bei der Regeneration. Nach dem soeben erschienenen Handbuch von *E. Korschelt*¹³ wird das Regenerationsmaterial geliefert entweder von den verletzten Teilen selbst oder von einem indifferenten Bildungsmaterial oder von beiden. So beteiligen sich an der Neubildung des äußeren Epithels bei der *Hydra* und bei den *Planarien* indifferente, unter dem Epithel gelegene Zellen. Bei der *Seerose* werden abgeschnittene Teile ektodermalen

Schlundrohres vom Entoderm ersetzt. Bei den Planarien werden zahlreiche Organe (Gehirn, Nerven, Ganglien, Augen), die in der Embryonalentwicklung stets ektodermalen Ursprungs sind, vom sogenannten Parenchym aus regeneriert. *Korschelt* berichtet über zahlreiche Beobachtungen, nach denen bei der Regeneration andere Wege eingeschlagen werden als bei der Embryonalentwicklung. Ein klassisches Beispiel ist die Erneuerung der Augenlinse bei Urodelen, Anuren, Fischen. Im Gegensatz zur Embryonalentwicklung erfolgt die Neubildung der operativ entfernten Linse nicht von Hornhaut und Bindehaut aus, sondern vom Irisepithel, also vom oberen Rand des primären Augenbeckers. Die Regeneration der Muskeln an entfernten Gliedmaßen erfolgt beim Krebs durch Wucherung des ektodermalen Epithels. Bei niederen Wirbeltieren wird das im ganzen entfernte knöcherne Gliedmaßenskelett vom Blastem regeneriert, ganz entgegen der früheren Auffassung, daß Neubildungen nur von vorhandenen Teilen ausgehen können.

Der Organismus nimmt eben, wie *Korschelt* sich ausdrückt, das Material, woher er es bekommen kann. „Er beachtet dabei auch nicht die früher für beinahe unüberschreitbar gehaltene Abgrenzung der Keimblätter, wie die Art der Wiederherstellung des Vorderdarms bei Turbellarien und Anneliden besonders deutlich erkennen läßt“ (Seite 323). Besonders auffallend erscheint es *Korschelt*, „daß von längst differenzierten und ganz abweichend gestalteten Partien des Körpers neue Teile gebildet werden, welche mit ihnen ein einheitliches Ganze bilden, indem sie in Form und Struktur den verlorengegangenen Teilen im wesentlichen gleichen. Die Teilnahme indifferenten, mit der Potenz zur Lieferung jener Teile ausgestatteten Zellenmaterials an der Regeneration erscheint nicht ungeeignet, zur Behebung jener Schwierigkeit beizutragen“ (S. 325). *Korschelt* hält eine solche Regenerationsart durch indifferentes Material für vermutlich „weiter verbreitet, als man bis jetzt annimmt“.

Auch *G. Hertwig* hält nach den entwicklungsmechanischen Untersuchungen von *Spemann-Mangold* (nach denen das ins Mesoderm verpflanzte Ektoderm Urwirbel und Chorda bildete) „eine weitgehende Revision“ der Keimblattlehre für notwendig.

Aus allen diesen Angaben möchte ich zunächst den Schluß ziehen, daß die auf Tierbeobachtungen begründete Keimblattlehre, deren Grundsätze bisher als unantastbares Axiom Geltung hatten, keine Allgemeingültigkeit mehr besitzt. Ihre Grundsätze wurden auf die menschliche Entwicklung übertragen gerade wegen der anscheinend beim Tier bestehenden Gesetzmäßigkeit, gegen die Jahrzehnte hindurch Ausnahmen nicht beigebracht oder jedenfalls nicht eindeutig begründet werden konnten. Nachdem durch zahlreiche Beobachtungen diese Gesetzmäßigkeit sich als ein Irrtum erwiesen hat, sind wir nicht mehr berechtigt,

eine solche Gesetzmäßigkeit für die menschliche Entwicklung voraussetzen, zumal die Keimblattbildung selbst beim Menschen überhaupt noch nicht beobachtet worden ist.

Jedenfalls ist es heute nicht mehr erlaubt, die Gültigkeit von Beobachtungen und Schlußfolgerungen deshalb in Frage zu stellen, weil sie mit der Keimblattlehre im Widerspruch stehen.

Nach der von Hueck¹¹ wiedergegebenen „neueren Anschauung“ sind schon in den Furchungsstadien die Zellen der Keimblätter durch bandförmige Anastomosen miteinander verbunden (Plasmodesmen). „*Alles Protoplasma im Embryonalkörper hängt also netz- oder schwammartig untereinander zusammen*“ (Hueck). „In dieses die Keimblätter verbindende, ursprünglich kernfreie ‚Grundsubstanzgewebe‘ gleiten nun Kerne ein, die sich aus dem Epithelverband der Keimblätter lösen. Sie wandern aber nicht in die leeren Maschen des Netzes, sondern gleiten in die Plasmodesmen. *Das epitheliale kernfreie Bindegewebe wird auf diese Weise in ein zelliges Bindegewebe umgewandelt*“ (S. 333)*.

Nach allgemeiner Ansicht gehen im weiteren Verlaufe der Entwicklung die nach der „neueren Anschauung“ in frühen embryonalen Stadien zwischen den Keimblättern bestehenden protoplasmatischen Zusammenhänge verloren. Ist das richtig, dann bleibt uns auch nach der „neueren Auffassung“ der Vorgang der Organerneuerung rätselhaft. Solche Zusammenhänge zwischen den Organen und einem embryonalen Keimgewebe müssen aber bestehen bleiben, sie müssen auch nachweisbar sein, da sie den einzigen Weg darstellen, auf dem neue Organzellen den Organen zugeführt werden können. Fehlen solche Zusammenhänge, dann bleibt es unverständlich, daß die Organzellen sich nicht aufbrauchen oder daß sie nicht wenigstens eine grobsinnliche Einbuße ihrer ursprünglichen Eigenschaften erkennen lassen.

Übertragen wir diese Gedankengänge auf den Regenerationsvorgang der Epidermis, so müssen wir feststellen, daß die hier beobachteten Teilungsvorgänge mit einer Gewebserneuerung auch nicht das geringste zu tun haben. Die mitotische Zellteilung, wie sie in der Epidermis vorkommt, ist lediglich ein Ausdruck der Zellvermehrung. Die Zelle wird in zwei unter sich völlig gleiche Teile zerlegt, von denen jede die Hälfte der mütterlichen Erbmasse erhält. Die fortdauernde mitotische Zellteilung muß also schließlich notwendig zur Erschöpfung führen, wenn wir nicht annehmen wollen, daß der nach zahllosen Teilungen

* Anmerkung bei der Korrektur: Diese „neuere Anschauung“ ist von Hueck, wie mir scheint, recht kurz und treffend wiedergegeben worden. Für grundsätzlich wichtig halte ich die Angabe, daß das embryonale Protoplasma ursprünglich schwammartig zusammenhängen soll. Huecks eigene, ganz anders gerichtete Mesenchymstudien spielen für meine Gedankengänge keine Rolle.

noch vorhandene Rest der ursprünglichen Zelle immer noch die vollen Eigenschaften der ersten Mutterzelle enthält oder daß durch Nahrungsaufnahme die Zelleigenschaften erneuert werden können.

Die amitotische Zellteilung ist biologisch ganz anders zu bewerten. Sie führt zu zwei ungleichen Zellen, die unter sich wie auch im Vergleich zur Mutterzelle verschiedene Eigenschaften besitzen müssen. Die erbungleiche Zellteilung führt nach v. Hansemann zur Bildung einer Zellgeneration. „*Generationsstadien sind also in dem Stammbaum einer Zellart immer diejenigen Stellen, wo inäquale Teilungen stattfinden*, die zu einer neuen Zellgruppe, zur Bildung eines neuen Organs führen.“

„Auf jede inäquale Teilung folgt eine Reihe von äqualen Teilungen, die den Zweck haben, die durch den ersteren Vorgang geschaffene Zellgruppe zu vergrößern“ (v. Hansemann⁷).

Die Annahme einer amitotischen Kernteilung in der Epidermis (Patzelt, Marchand) und in der Schleimhaut der Trachea (Patzelt) und der Cervix (Stieve) weist auf das Vorhandensein eines embryonalen Gewebes hin, dessen Herkunft zu erforschen wäre. Wegen der morphologisch bereits weit vorgeschrittenen Differenzierung können wir den cylindrischen Basalzellen der Epidermis und der Schleimhäute embryonalen Charakter nicht zubilligen.

Der Erneuerungsvorgang in der Epidermis läßt sich also nur aufdecken, wenn es uns gelingt, den Weg zu finden, auf dem embryonale Zellen, deren Vorkommen durch die amitotische Kernteilung wahrscheinlich gemacht ist, in die Epidermis gelangen.

Über das Verhältnis zwischen Corium und Epidermis gibt F. Pinkus¹⁹ (l. c. S. 77) folgende Darstellung:

„Daß Epidermisbestandteile stets mit bindegewebig gewordenen Mesenchymbestandteilen in Beziehung stehen, behauptet die neue Deutung der Epithelfasern von Friboes, welche gewisse Epithelzellen, trotzdem sie nicht in die subepitheliale Schicht hinabgeglitten sind, sondern im Epithelverbande geblieben sind, als mesenchymale Gebilde ansieht.“

„... Die Grenze zwischen Epidermis und Corium ist scharf, der Zusammenhang beider sehr fest. Das Bestehen einer Zwischenlage, eine besondere Kittsubstanz zwischen beiden ist unwahrscheinlich; sie ist zwar oft behauptet, aber nie sichtbar erwiesen worden. An der Grenze beider besteht indessen oft eine besondere dichtere Fasermasse, eine Art Faserfilz, der von den tieferen Schichten sich unterscheidet. An vielen Grenzstellen ist die als Gitterfasern bestehende Bildung nachgewiesen worden.“

Ich füge noch an die Darstellung von H. Hoepke (l. c. S. 35):

„Ob ein direkter cytoplasmatischer Übergang zwischen Epidermis und Corium vorhanden ist, wird sich bei der Dichte des Gewebes am menschlichen Körper kaum beweisen lassen. Bei Amphibien hat ihn Schuberg (1902, 1907, 1909) einwandfrei nachgewiesen, und er ist beim Menschen durchaus möglich. Masson beschreibt jedenfalls einen ununterbrochenen Zusammenhang zwischen Langerhansschen und Coriumzellen, ebenso Civate (1922). Sehr viel schwerer zu entscheiden ist die

Frage, ob auch Fibrillen der Epidermis in Fibrillen des Coriums übergehen, schwer insofern, als sich die Fibrillen färberisch ganz verschieden verhalten. *Schütz* (1896) und *Beneke* (1894) haben die Frage bejaht, ebenso *Balzer* (1882) und *Sechi* (zit. nach *Martinotti*). In einem Falle wurde Übergang in elastische, im anderen in kollagene Fibrillen angegeben. Die meisten Autoren lehnen solchen Übergang ab und damit auch die Ansicht von *Friboes* (l. c.), der ihn forderte. Über die Verbindung von Epidermis und Corium bei Tieren sind wir sehr viel genauer unterrichtet. Es sprechen vor allen Dingen die Arbeiten von *W. J. Schmidt* (l. c.) deutlich gegen einen Faserübergang aus einer Schicht in die andere.“

Es fehlen also auch hier eindeutige Unterlagen, die den Zusammenhang zwischen Corium und Epidermis erweisen oder ablehnen.

Die fast allgemein vertretene Anschauung, daß die Epidermis sich scharf gegen das Corium und damit gegen den übrigen Körper abgrenzt, daß sie sich selbständig von ihrer basalen Keimschicht aus erneuert, daß sie durch Capillaren lediglich Nährstoffe erhält, muß notwendig zu der Annahme eines Eigenlebens der Epidermis gegenüber dem Organismus führen, eine Annahme, die in gleicher Weise auch für die übrigen Organe gilt. Der Organismus stellt danach einen Organstock dar, dessen einzelne Glieder ein selbständiges Leben führen, deren gegenseitige Abhängigkeit durch das nahrungsspendende Blut- und Lymphgefäßsystem, durch innersekretorische, auf dem gleichen Wege vermittelte Stoffe und durch das Nervensystem bedingt wird. Die Einheit des Organismus wird durch diese Anschauung vollständig geleugnet. Eine Stütze findet diese Anschauung anscheinend durch die bekannten Versuche, nach denen es gelingt, ein aus dem Zusammenhang getrenntes Tierherz unter geeigneten äußeren Bedingungen stunden- und tagelang weiterschlagen zu lassen, insbesondere auch durch die in den letzten Jahrzehnten gelungenen Zell- und Gewebskulturen.

Wir stehen also jetzt vor der Frage, sollen wir die Einheit des Organismus, die Jahrhunderte lang als gesichert galt, die seit der Entdeckung der Zelle mit der fortschreitenden Forschung mehr und mehr ins Wanken geraten ist, sollen wir diese Einheit endgültig ablehnen oder lohnt sich der Versuch, diese Einheit erneut zu erweisen. Ich folge da *Marchand*¹⁶, der die Wichtigkeit betont einer „Zusammenfassung des syncytialen Mesenchyms für die einheitliche Auffassung des Organismus gegenüber der ursprünglichen cellularpathologischen Doctrin von dem Zellenstaat mit seiner Trennung in viele einzelne lebende Elemente und unbelebte Teile“, der es andererseits ablehnt, den Zellbegriff als überwundenen Standpunkt anzusehen (l. c. 1924, S. 515).

Kehren wir zurück zu dem gewählten Beispiel von der Epidermis-erneuerung. Es ist von vornherein zu erwarten, daß ein besonders inniger Zusammenhang zwischen Corium und Epidermis bestehen muß im Bereich der Vermittlungsstelle zwischen den aus dem Corium

aufstrebenden Capillaren und der basalen Keimschicht der Epidermis. Die gleichen Verhältnisse können wir erwarten an der Zungenschleimhaut. Das bindegewebige Stroma der Zungenschleimhaut bildet verschieden gestaltete Papillen, die wie die Coriumpapillen der Haut von einem geschichteten Plattenepithel überzogen werden. Die Untersuchung der Zunge bietet gegenüber der Haut den großen Vorteil einer erheblich leichteren technischen Bearbeitung.

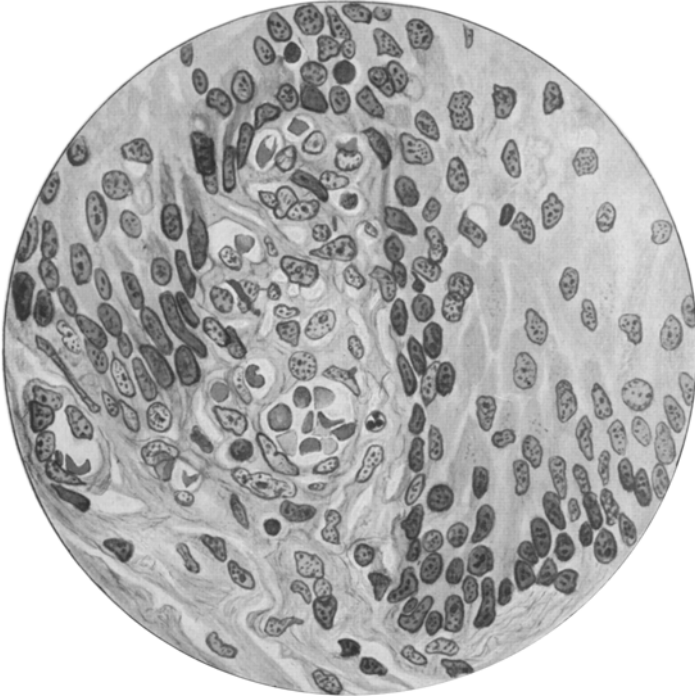


Abb. 1. Schleimhautpapille vom seitlichen Zungenrand. Keine Basalmembran. Syncytium zwischen Protoplasma der Basalzellen und der Wandung der Capillaren. 40jährige ♀. Färbung nach *Dominici*. Zeiß homog. Imm. $\frac{1}{12}$, Komp. Okul. 4, Tubus 15 cm.

An ungefärbten und zart gefärbten mit den verschiedensten Färbemethoden behandelten Gefrier-, Paraffin- und Celloidinschnitten durch die Zungenschleimhaut läßt sich im Bereich der Papillen übereinstimmend immer folgender Befund erheben (Abb. 1).

Die Protoplasmawand der Capillaren bildet mit den protoplasmatischen Ausläufern der Zellen der Keimschicht ein zusammenhängendes Netzwerk, in dem Kerne zerstreut liegen. Die Kerne besitzen eine unregelmäßig rundliche oder eine plumpe längs ovale Gestalt, wobei es unentschieden bleiben soll, ob nicht die runden Kerne lediglich quergetroffenen ovalen Kernen entsprechen. Die Kerne besitzen neben feinsten Chromatinkörnchen meist ein größeres „Kernkörperchen“. Die mit roten Blutkörperchen gefüllten Capillaren, die übrigens an Injektionspräparaten

ein Schlingennetz erkennen lassen, stellen Lücken dieses Protoplasmanetzes dar, die von konzentrisch gelagerten Kernen eingesäumt sind. Größe, Form und färberisches Verhalten der Kerne geben keinen Anhalt, zwischen eigentlichen Endothelien und sogenannten Adventitialzellen zu unterscheiden. Die im Bereich der Papillen gelegenen Kerne erweisen sich im allgemeinen im gefärbten Schnitt als etwas heller als die Kerne der basalen Epithelschicht, doch finden sich alle Übergänge zwischen helleren und dunkleren Kernen, es finden sich hellere Kerne zwischen den basalen Kernen und dunklere im Bereich der Papille in engem Zusammenhang mit der Capillarlichtung. Bemerkenswert ist noch die Längsstellung einzelner Papillenkerne, gleichgerichtet zu den parallel stehenden basalen Kernen.

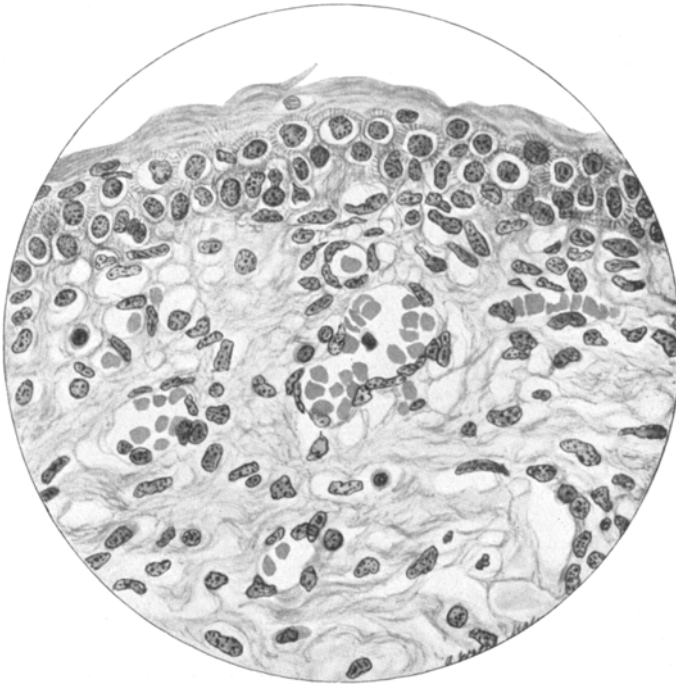


Abb. 2. Oberlippe einer Frühgeburt von 35 cm Körperlänge. Deutliches Syncytium zwischen Epidermis und Coriumzellen. Keine Basalmembran. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Zeiß homog. Immers. $\frac{1}{12}$, Komp. Okul. 4, Tubus 15 cm.

Dieses protoplasmatische Syncytium läßt sich auch an der Haut nachweisen, sofern man nur ungefärbte oder mit Protoplasmafärbungen zart gefärbte Schnitte mit stärkster Vergrößerung, am besten mit Immersionssystemen untersucht. Je breiter (dicker) die basale Zellschicht der Epidermis, je dichter hier die Kerne gelagert sind, um so kernreicher ist auch das protoplasmatische Netzwerk des Coriums. Einen besonders dichten Kernmantel findet man (abgesehen von den entzündlichen Hyperkeratosen) namentlich an der Haut der Fußsohle, wo, dem starken Verbrauch entsprechend, offenbar eine sehr lebhaft Epidermiserneuerung stattfindet. Die kernreiche pericapilläre Zone

reicht tief in das Corium hinein. Dabei läßt sich ein Unterschied im Bau und in der Färbung der ziemlich gleichmäßig ovalen, dunkelgefärbten Kerne des Coriums und der basalen Epidermisschicht kaum feststellen. Bei Durchmusterung hunderter Hautschnitte konnte ich dabei kaum eine Mitose feststellen. Übrigens ist es auch recht schwierig, mehrkernige Zellen abzugrenzen, da ja alle Zellen durch mehr oder weniger breite protoplasmatische Ausläufer miteinander verbunden sind, so daß es mehr Willkür ist, ob man eine 2 Kerne einschließende Protoplasmaverdichtung als eine 2kernige Zelle bezeichnen will. Der syncytiale Zusammenhang der Epidermiszellen bleibt ja auch in den ober-

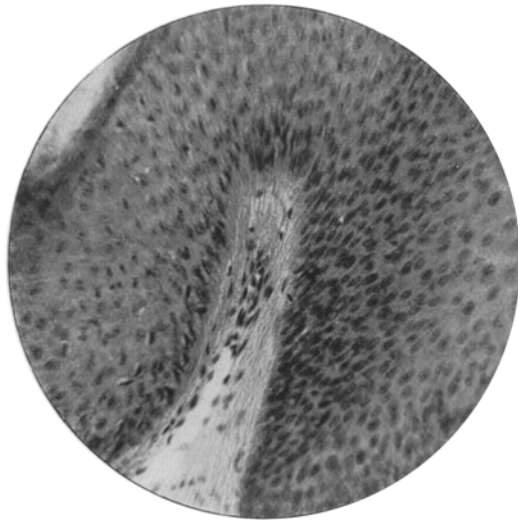


Abb. 3. Zu parallel verlaufenden Fäden ausgezogene Protoplasmaverbindungen zwischen Basalzellen der Epidermis und Capillarwand bei einem kavernösen Angiom der Haut. 2 $\frac{1}{2}$ jähriges ♀. Färbung nach Weigert-van Gieson. Photogramm: Zeiß Apochromat $\frac{1}{7}$, Okular 1, Tubus 40 cm.

sten Schichten bestehen. Der in Abb. 2 wiedergegebene Schnitt aus der Oberlippe einer Frühgeburt von 35 cm Körperlänge läßt Papillenbildung nicht erkennen. Hier besteht noch der mesenchymale Charakter in einer ähnlichen Form wie er von Hueck für frühe Embryonalstadien angenommen wird. Die Scheidung von Epidermis und Corium läßt sich nicht durchführen, da hier eine Basalmembran überhaupt fehlt und die Angliederung der Mesenchymzellen an die Epidermis offenbar in voller Breite aus dem Corium erfolgen kann.

Besonders eindrucksvoll stellte sich dieses protoplasmatische Netzwerk dar bei einem Cavernom der Haut (Abb. 3). Hier zogen von der inneren Wand der kavernös erweiterten Capillaren protoplasmatische Fasern als scharf ausgezogene Stränge wie ein Strahlenbündel durch

die Papillenspitze hindurch bis tief zwischen die gleichgerichteten spin-deligen Kerne der Epidermiskeimschicht.

Mit dem Nachweis dieses Syncytiums ist die Frage nach der Erneuerung des Epithelgewebes beantwortet. Daß die Gefäßwand embryonale Eigenschaften besitzt, kann nach den Untersuchungen der letzten Jahre kaum noch bezweifelt werden; ich möchte da besonders auf das Referat von *Herzog*⁴⁰ (Klin. Wochenschr. 1923) und die Arbeiten *Wassermanns*³⁶ über die Fettgewebsentwicklung hinweisen. Man könnte einwenden, daß die Erneuerung von der Malpighischen Schicht oder vom Schleimhautepithel aus vollständig genügt. Ich hatte schon darauf hingewiesen, daß die Zellvermehrung, selbst wenn der nachgewiesene oder besser der nachzuweisende Umfang den Zellverbrauch erklärte, keinen Erneuerungsvorgang darstellt, eher einen Notbehelf, die Art zu erhalten. So möchte ich jedenfalls die behauptete reichliche Mitosenbildung der Epidermis im Hungerzustande und nach Röntgenbestrahlung deuten. Aber diese Zellvermehrung ist ja überhaupt umstritten und die Annahme einer Selbständigkeit (Autonomie) des Epithelgewebes mußte notwendig dazu führen, die Einheit des Organismus zu leugnen. An sich kann ja gar keine Schwierigkeit bestehen, umstrittene embryonale Eigenschaften von der basalen Epidermisschicht auf weniger differenzierte Zellen zu übertragen, die mit dieser Basalschicht syncytial verbunden sind, und zwar so sinnfällig verbunden sind, daß an der Grenze die morphologischen Unterschiede sich bereits verwischen. Worauf anders können wir denn schließlich das genetische Abhängigkeitsverhältnis zwischen den Basalzellen und den höheren Epidermis-lagen stützen, als auf die seit langem bekannten protoplasmatischen Zusammenhänge zwischen allen Epidermis-lagen. *Die Hauptschwierigkeit für die Anerkennung der aus dem tatsächlichen Befunde gezogenen Schlußfolgerungen liegt in der Keimblattlehre.* Die von ihr behauptete Spezifität der Keimblätter besteht, wie wir oben ausführten, nicht mehr zu Recht. Gerade für die Erneuerung der Epidermis konnten Beobachtungen an Tieren mitgeteilt werden, die eine Regeneration aus dem Mesenchym erweisen. Es mag unberechtigt sein, diese Ergebnisse ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen; aber für die Regeneration am Tier galt bisher ja auch immer die Spezifität der Keimblätter, ja sie gründete sich sogar auf Tierbeobachtungen. Wir können also nicht mehr, wie bisher, eine Spezifität der Keimblätter beim Menschen fordern mit der Begründung, daß ihre Gesetzmäßigkeit ja beim Tier erwiesen sei.

Beim Studium des Schrifttums aus den ersten Jahrzehnten nach Entdeckung der Zellen findet man die Herkunft der Epithelzellen häufig erörtert. Eine Ableitung der Epithelien aus dem Papillarkörper

vertritt vor allem *Rindfleisch*²⁴ in seinem 1867/1869 erschienenen „Lehrbuch der Pathologischen Gewebelehre“.

„Der Papillarkörper ist, abgesehen von seinen sonstigen physiologischen Leistungen, die Matrix der Epidermis. Beide bilden ein *vegetatives Ganzes* und diese Zusammengehörigkeit tritt namentlich dann sehr stark hervor, wenn es sich, wie bei den meisten Krankheiten, um Störungen der Vegetationsverhältnisse handelt.“ (S. 223.)

Bei der Besprechung von „hyperplastischen Vorgängen an epitheltragenden Häuten“ schreibt *Rindfleisch* (S. 75):

„Das Interesse der Histologie bewegt sich aber schon bei diesen Dingen fast ausschließlich um die Frage, wie entstehen diese Epidermiszellen, wie entstehen die Epithelien überhaupt? Und ich will die erste sich darbietende Gelegenheit benutzen, um diese für die Geschichte so vieler Neubildungen wichtigen Fragen zu diskutieren.“

Rindfleisch beschreibt dann die als Entwicklungsphasen angesehenen Verschiedenheiten der Zellschichten eines jeden dickeren Epithelstatus und schließt die Beschreibung des Epitheliums der Harnblase an, dessen Form er durch den Harndruck erklärt. Er fährt dann (S. 76) fort:

„Was man aber überall zu sehen glaubt, und worüber keine Meinungsverschiedenheit der Autoren obwaltet, ist die Tatsache, daß die Epithelzellen hart am Bindegewebe entstehen und demnächst durch Nachschub nach außen gedrängt werden. Hiermit ist allerdings nur der Ort, dagegen noch keineswegs die Art der Entstehung festgestellt. Für diese bleiben uns — vorausgesetzt, daß wir von der *Generatio aequivoca* keinen Gebrauch machen wollen — zwei Möglichkeiten übrig. Entweder entstehen die neuen Epithelzellen durch Teilung der alten, oder sie entstehen durch Nachschub aus dem Bindegewebe. Von vornherein ist nicht einzusehen, warum nicht beide Möglichkeiten nebeneinander existieren und vorkommen sollen.“

Seine Ansicht, „daß die jungen Epithelzellen aus dem Bindegewebe hervorstechen“ belegt *Rindfleisch* durch „Tatsachen der pathologischen Histologie“. Bei den katarrhalischen Zuständen der äußeren Haut und der Schleimhäute vermerkt *Rindfleisch* eine üppige Wucherung der Bindegewebszellen. „Dicht unter dem Epithelium befindet sich eine ununterbrochene Lage jener Zellen, in welchen von einer Grundsubstanz (ohne vorherige Präparation) nichts zu erblicken ist; es ist ein *Stratum von Keimgewebe*, welches sich mit wechselnder Mächtigkeit zwischen dem Epithelium und Bindegewebe hinzieht und das erstere stellenweise hügelartig emporhebt. Fragen wir nach der Herkunft dieses Keimgewebsstratums, so scheint das Ensemble des histologischen Bildes nur die eine Annahme zuzulassen, daß unter Mitwirkung des mehr oder weniger starken Transsudationsstromes, welcher jeden Katarrh begleitet, die Zellen aus den erweiterten und an der Oberfläche klaffenden Kanälchen des Bindegewebes ausgewandert sind und sich dann unter Aufhebung des Epithels zwischen diesem und dem Bindegewebe angesammelt haben. Tatsachen, welche ich weiter unten

mitzuteilen habe, werden diese Annahme unterstützen. Mit größerer Bestimmtheit kann hier schon über die histioplastische Bedeutung der in Rede stehenden Schicht ausgesagt werden, daß dieselbe sowohl für die Neubildung des Epithels als des Bindegewebes von der größten Wichtigkeit ist.“

Besonders eindrucksvoll beschreibt *Rindfleisch* die Entwicklung eines Papilloms (S. 79). „Alle äußersten Spitzen eines schnell wachsenden Papilloms sind aus Keimgewebe gebildet, welches sich ohne bestimmte Grenze nach außen in das Epithel, nach innen in das Bindegewebe fortsetzt.“

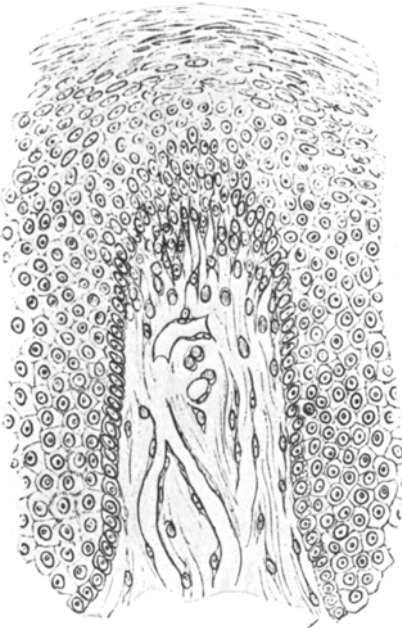


Abb. 4. Darstellung einer hyperplastischen Hautpapille aus der Umgebung eines Lippen-canceroids durch *Rindfleisch*. „An der Spitze der wachsenden Hautpapille eine Anhäufung embryonaler Zellen, welche nach außen zu Epithel, nach innen zu Bindegewebe werden“ (*Rindfleisch*).

den Papilloms sind aus Keimgewebe gebildet, welches sich ohne bestimmte Grenze nach außen in das Epithel, nach innen in das Bindegewebe fortsetzt.“

Eine beigegefügte hier wiedergegebene Abbildung (Abb. 4) zeigt einen sehr feinen Durchschnitt durch die Spitze einer hyperplastischen Hautpapille. „Die Grenze zwischen Bindegewebe und Epithelium tritt an den Seitenteilen der Papille sehr deutlich hervor, indem hier die kleinen, gelblichen Zellen des Rete Malpighi ganz in der Weise, wie sie aus der normalen Histologie bekannt ist, auf der faserigen Textur des Papillarkörpers eingefügt sind. Gegen die Spitze zu verwischt sich diese Grenze vollständig, indem sich einerseits die rundlichen Zellen des Bindegewebes auf Kosten der Interzellularsubstanz anhäufen, andererseits die Zellen des Epithels durch ganz allmähliche Formabänderungen aus diesen runden Elementen in mehr

spindelförmige und endlich in reguläre Pflasterzellen übergehen“ (*Rindfleisch*).

Ähnliche Gedankengänge verfolgt *Stoeckenius*, wenn er in seiner „kritischen Betrachtung“ über „Die Lehre vom weichen Muttermal“ (Ergebnisse Lubarsch-Joest, 21. I. Abt. 1925) auf Grund eingehender Untersuchungen (Über den geweblichen Aufbau des weichen Naevus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 255, 385. 1925) die herrschende Lehre von der epidermalen Abstammung der Chromatophoren bekämpft. Er schreibt bei Ablehnung der *Krompecherschen* Auffassung über die durch ununterbrochene Wucherung des Basalepithels ent-

stehenden Basalzellenkrebs (Ergebnisse S. 14): „Außer dem unlöslichen Widerspruch in bezug auf die Metaplasie, wird hierdurch einwandfrei festgestellt, daß das angeblich embryonale Gewebe der Basalschicht schon weitgehend differenziert ist und eine Entdifferenzierung nötig hat, um zur embryonalen Wucherung zu gelangen. Ursprünglich undifferenziertes Gewebe liegt also nicht vor, und es ist nicht angängig zu behaupten, wie Krompecher es tut, daß geweblich „diese Basalzellenkrebs dadurch charakterisiert sind, daß die gewucherten Basalzellen ihren embryonalen Charakter ständig beibehalten.“ *Stoeckenius* fordert, weist nach und belegt durch Photogramme als Ausgangspunkt der Naevuszellen ein „Keimgewebe“, „das immer von der Umgebung der Blutgefäße seinen Ausgang nimmt“ (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. l. c. S. 388). „Kurz soll dieses Gewebe als „Keimgewebe“ bezeichnet werden, indes keineswegs damit gesagt sein, daß es sich nur um Reste der ersten Anlage, um „embryonales Gewebe handelt“ (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. l. c. S. 414). *Stoeckenius* schließt seine kritische Betrachtung (Ergebnisse l. c. S. 42):

„Mit dem Nachweis dieses Keimgewebes aber fällt die Notwendigkeit der Annahme widersinniger metaplastischer Vorgänge. Sämtliche Erscheinungsformen erklären sich vielmehr folgerichtig, so vor allem auch die Beziehungen von Ober- und Lederhaut. Denn es findet eine dauernde Wanderung von Kernen des Keimgewebes aus der Umgebung der kleinen und kleinsten Gefäße in die „Basalzellschicht“ statt. Entweder fügen sich diese, was bedeutend weniger auffällt, restlos der Oberhaut ein, oder es bilden sich, besonders in den als Mißbildungen aufzufassenden Naevi, alle möglichen Formen der Entartung, indem sie den Anschluß an die Oberhaut nicht erreichen und so unter anderem die „Bläschenzellen“ *Kromayers*, die „naevogenen Zellen“ *Zaaijers* bilden. Und allein dieser, bald vereinzelt, bald in Nestform im weichen Naevus sich zeigende Vorgang hat die Grundlage abgegeben für das, was sich mehr oder weniger eng an *Unnas* Lehre von der „Abtropfung“ der Oberhautepithelien anschließt!“ (Im Original gesperrt.)

Dem hohen Wert der Arbeiten von *Stoeckenius* könnte ich nur gerecht werden, wenn ich sie hier wörtlich einfügte. Sie besitzen eine so grundlegende Bedeutung, daß ihr eingehendes Studium zum Verständnis der hier aufgeworfenen Fragen nicht dringend genug gefordert werden kann. Es sei hier nur noch kurz angeführt, was *Stoeckenius* bei seinen Untersuchungen an „normaler Haut“ feststellt (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 255. S. 414):

„Ja selbst in „normaler“ Haut sieht man stets laufende Übergänge von den kleinsten Blutgefäßen zu den hier natürlich in ordnungsmäßigem Wechsel sich findenden Geweben. Auffällig aber ist dies vor allem an dem keineswegs immer durch eine besondere „Basalmembran“ geschiedenen Übergang von der Leder- zur Oberhaut, wo im „Normalen“ das netzförmig zusammenhängende Protoplasma mit seinen Kernen sich aus der Umgebung der Blutgefäßchen des Papillarkörpers meist restlos dem der Oberhaut eigentümlichen Bau einfügt. In den als Naevi bezeichneten Mißbildungen aber erfolgt dieses Einfügen nicht so glatt, und zahlreiche Entartungsformen geben Aufschluß über das stets aus der Tiefe zur Oberfläche hin

fortschreitende Wachstum und Altern des Hautorgans mit seinem, rein geweblich betrachtet, besonders in den Naevi oft stark überwerteten Pigmentbildungsvermögen.“

Ich komme jetzt zurück auf die Befunde von *Stieve*²⁹ über die Erneuerung des Cervixepithels. *Stieve* beschreibt in verschiedenen Stadien der Erneuerung (am 21. Tage nach Beginn der Regel und nach wechselnd langer Gravidität) am Oberflächen- und Drüsenepithel der Cervixschleimhaut „Wülste und Höcker“, die er als „für starke Vermehrung des Epithels bezeichnend“ schildert (l. c. S. 380). Die Antwort auf die Frage, woher die Zellvermehrung kommt, wie sich das nach der Gravidität abgestoßene Epithel erneuert, schien *Stieve* offenbar auch nicht ganz eindeutig. Er schreibt (l. c. S. 367): „Ganz abgesehen davon, daß sich die Entstehung dieses vielschichtigen Epithels aus den Resten der Drüsenzellen unmittelbar verfolgen läßt, geht die Zusammengehörigkeit der verschiedenen Formen auch aus der Tatsache hervor, daß jetzt während des ersten Abschnittes der Geburt eben solche Bilder im Halskanal auftreten, die früher nicht zu beobachten waren. *Wo sollen die Zellen herkommen, wenn nicht aus den Resten der Gebilde, die ursprünglich vorhanden waren?*“ (von mir gesperrt). Antwort auf seine Frage geben eigentlich seine offenbar recht wahrheitsgetreuen Abbildungen 9 und namentlich 29, die sogar in der Beschriftung den Hinweis enthält: „Man beachte auch das Verhalten der Eigenhaut.“

Ähnliche Bilder lassen sich in jedem Auskratzungsmaterial auffinden. Der Zusammenhang mit der Gefäßwand läßt sich allerdings etwas schwieriger erweisen, man muß schon eine verhältnismäßig kernarme (ruhende) Schleimhaut untersuchen, da das ganze Schleimhautstroma ein einheitliches syncytiales Gewebe darstellt, aus dem sich die Capillaren, namentlich wenn sie blutleer sind, kaum abgrenzen lassen. Die verschiedenen Stadien im monatlichen Ablauf der Schleimhautwandlung entsprechen offenbar den verschiedenen Reifestadien des Keimgewebes, die in der prämenstruellen Schwellung und in der deciduellen Schleimhaut mit ihrem epithelähnlichen Charakter ihren Höhepunkt erreicht.

Der beschriebene syncytiale Zusammenhang läßt sich allenthalben zwischen Protoplasma von Epithel und Gefäßwand nachweisen; auch am Zylinderepithel und an den drüsigen Organen; doch sollen diese noch näher besprochen werden*.

Als erstes Ergebnis dieser Untersuchungen stelle ich also zunächst fest:

1. *Es gibt eine physiologische Erneuerung des Epithelgewebes.*
2. *Diese Erneuerung des Epithelgewebes erfolgt von der Gefäßwand aus.*

* *Anmerkung bei der Korrektur:* Eine kurze Darstellung über Drüsenbildung und Drüsenregeneration findet sich in meinem Vortrag „Über Regeneration“ in den Verhandlungen der Deutschen pathologischen Gesellschaft. 23. Tagung, Wiesbaden 1928.

Wenn die hier mitgeteilten Tatsachen Allgemeingültigkeit besitzen sollen, so muß sich ihre Richtigkeit auch unter krankhaften Verhältnissen erweisen lassen. Wird die Epidermis physiologisch von der mesenchymalen Gefäßwand aus erneuert, so wird eine solche *Erneuerung* besonders deutlich *nach entzündlichem oder traumatischem Epithelverlust*, also bei der Wundheilung in Erscheinung treten müssen.

Diese Forderung fand ich bestätigt bei der Untersuchung eines seit mehreren Wochen bestehenden großen Geschwürs vom Unterarm eines 8 Monate alten Säuglings, das im Bereich eines über handteller-

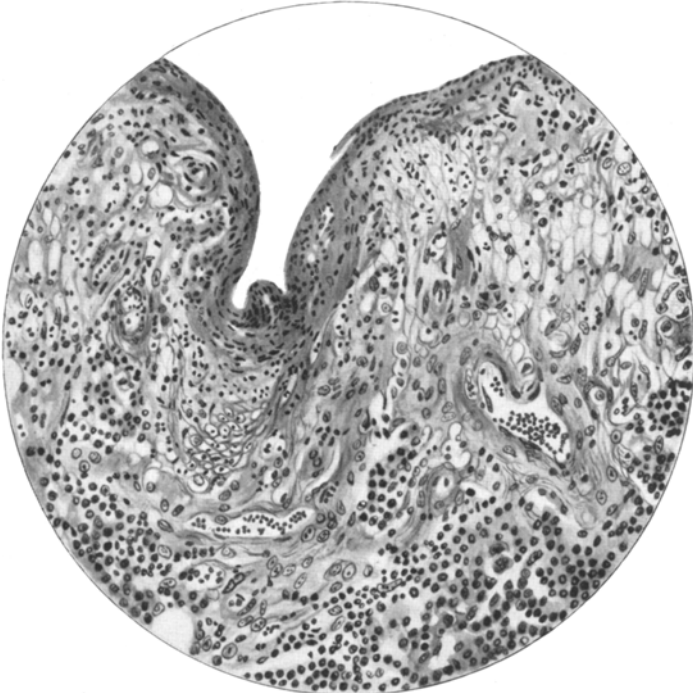


Abb. 5. Neugebildeter Plattenepithelbelag im Grunde eines Hautgeschwürs bei einem 8 Monate alten Säugling. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Zeiß Obj. DD, Komp. Okul. 4, Tubus 15 cm.

großen angeborenen Angioms entstanden war. Die ausbleibende Heilung legte den Verdacht einer bösartigen Neubildung (Angiosarkom) nahe. Die Untersuchung eines Probeausschnittes vom Geschwürsrand ergab folgenden Befund:

Am Rande des Gewebstückchens findet sich unveränderte Haut mit regelmäßigen Papillen und einem wohl erhaltenen Epidermisüberzug. Die Epidermis setzt sich mit ziemlich scharfer Grenze gegen den Geschwürsgrund ab. Bei oberflächlicher Betrachtung scheint der Geschwürsgrund gebildet von einer mit pyknotischen (Leukocyten-) Kernen durchsetzten Fibrinschicht. Darunter folgt ein sehr zellreiches und gefäßreiches junges Granulationsgewebe. Untersucht man mit starker Vergrößerung (Abb. 5), so erweist sich die „Fibrinschicht“ zusammen-

gesetzt aus reihenförmig gestellten und vielfach übereinander geschichteten Zellen, die nach ihrer Lagerung nur als geschichteter Plattenepithelbelag gedeutet werden können. Dieser Oberflächenbelag steht allenthalben mit Capillaren durch breite protoplasmatische Züge in Verbindung. Stellenweise findet man auch unter der Oberfläche Nester epithelartig zusammengefügt, durch Protoplasmabrücken miteinander verbundenen Zellen.

Inseln neugebildeten Epithels ließen sich auch entfernt vom Wundrand bei einem großen Hautgeschwür feststellen, das infolge einer Starkstromverletzung am Handrücken eines 74jährigen Mannes entstanden

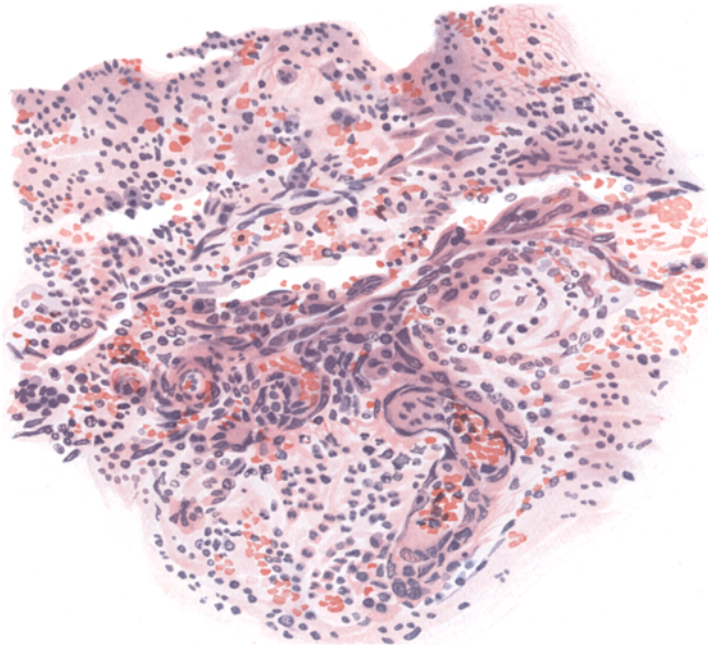


Abb. 6. Epithelbildung unter dem Schorf eines Geschwürs des Handrückens nach Starkstromverletzung. 74jähriger ♂. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Zeiß Apochrom. 8 mm, Okul. 4, Tubus 15 cm.

war. Hier fanden sich unter dem aus zusammengesinterten verschiedenartigen Zellen und Fibrin gebildeten Wundschorf an mehreren Stellen flächenhaft ausgebreitete Inseln epithelartig gefügter Zellen, die immer wieder mit aufstrebenden Capillarwandungen und dem sie umschließenden Protoplasmamantel zusammenhängen (Abb. 6).

Gegen die Deutung dieser Befunde, die von mir als neugebildeter Epithelbelag und neue Epithelinseln angesehen werden, sind mir von erfahrenen Pathologen, denen ich meine Präparate zur Kritik vorlegte, eine Reihe von Einwendungen gemacht worden, die sich nicht leicht

widerlegen lassen. Es wurde eingewandt, es handelt sich nicht um Epithel, sondern um Endothelsprossen oder, es sind alte unter dem Schorf liegende Epithelreste oder schließlich, es handelt sich um neugebildetes, aber von Epithelresten oder übergewanderten Epithelien stammendes Epithel. Diesen Einwänden liegt die Auffassung zugrunde, daß Epithel nur von vorhandenem Epithel erneuert wird und daß sich Epithelzellen vom Wundrand loslösen, auf die Wundfläche auswandern und sich hier vermehren können. Diese Auffassung ist nicht bewiesen, wird aber als gültig anerkannt. Sie stützt sich auf die *fast* allgemein beobachtete Tatsache, daß neugebildetes Epithel mit vorhandenem Epithel in Verbindung steht und weiter auf die Keimblättertheorie, die Epithelbildung nur aus Epithelgewebe zuläßt. Fälle von Epithelbildung an normalerweise epithelfreien Orten werden durch die Hilfsannahme erklärt, daß hier Epithelgewebe embryonal oder später verlagert wurde. Damit wird die genannte, *fast* allgemein beobachtete Tatsache verallgemeinert.

Das Gesetz von der ausschließlichen epithelialen Entstehung neuen Epithelgewebes stützt sich also auf zwei Annahmen, die Keimblatttheorie und die embryonale Epithelverlagerung.

Arnold¹ versuchte durch sorgfältige, meines Erachtens durchaus überzeugende Experimente (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 46, 168. 1869) den Nachweis zu führen, daß sich inmitten künstlicher Haut und Schleimhautdefekte aus dem Granulationsgewebe heraus überhäutete Inseln mit Epithel bilden können. Er entfernte Hunden große Teile der Gaumenschleimhaut oder der Kopfhaut und verhinderte durch immer wiederholte Ätzung eine Überhäutung vom Wundrande her. Tatsächlich bildeten sich bei diesen Versuchen Haut und Schleimhautinseln inmitten des Wundbereichs. Gegen diese Experimente wurde der Einwand erhoben, daß einmal Reste epitheltragender Drüsen im Wundbereich möglicherweise stehengeblieben wären oder daß nachträglich von der Nachbarschaft keimfähiges Epithel überpflanzt worden wäre. Recklinghausen²⁰, der (Handbuch der Allgemeinen Pathologie 1886) die Entscheidung der ganzen Frage noch nicht als endgültig ansieht, schreibt dazu (S. 275): „Wegen dieser Zweifel an der Bedeutung jener Erfolge erlangte besonders durch die Autorität von Thiersch³³ die andere Ansicht das Übergewicht, daß das neue Epithel nur aus dem alten stamme.“

Bei der allgemein gültigen Lehre, daß die Überhäutung einer Wunde vorwiegend vom Randepithel aus erfolge, bleiben zwei wichtige Fragen ungelöst, die Art der Zellneubildung und die Haftung der neugebildeten Epithelien an der Grundfläche. Marchand nimmt, wie wir bereits hervorhoben, eine am Epithelrand stattfindende amitotische Zellvermehrung an. Besteht die Auffassung von Roessle²⁶ zu Recht, der die Amitose als

einen unfruchtbaren Vorgang ansieht, der für das Wachstum des Gewebes keine Rolle spielen könne, dann bleiben für die Epithelerneuerung nur die in einiger Entfernung, vom Rande vorkommenden Mitosen, deren unbedeutende Zahl nach *Marchand*¹⁵ bei weitem nicht ausreichen würde, um das schnelle Wachstum des Epidermissaumes zu erklären. Zudem möchte ich es mit *Marchand* für schwer verständlich halten, „wie die in einiger Entfernung vom Rande vorkommenden Mitosen die Vorschiebung der Zellen am freien Saume bewirken sollten“. Über die Haftung der Epithelien an der Unterfläche schreibt *Marchand* (l. c. 1901, S. 162): „Nicht ganz leicht zu entscheiden ist die Frage, wodurch die innige Verbindung der jungen Epidermis mit der Oberfläche der noch weichen Granulationen herbeigeführt wird:

„*Billroth* und *Henle* gaben an, daß die Zellen des Rete Malpighi durch feine Zähnelungen mit der Cutis in Verbindung ständen.

„Die große Zartheit des Granulationsgewebes und der jungen neugebildeten Epidermis ist für die Untersuchung dieser Verhältnisse besonders geeignet. Die fibrilläre Struktur ist an den Zellen der untersten Schicht besonders deutlich und auch ohne spezifische Färbung erkennbar. Die Zellen haften mit ihrer Basis an einer sehr feinen Grenzmembran, welche bindegewebiger Natur ist und mit den Fibrillen des Granulationsgewebes zusammenhängt; von einem Zusammenhang zwischen Protoplasmafasern und Bindegewebe konnte ich mich nicht überzeugen.“ Später (l. c. 1924, S. 565) ergänzte *Marchand* diese Darstellung, indem er die von *Friboes* hervorgehobene Bedeutung des Epithelfasersystems für Funktion und Regeneration der Haut ablehnt. Hierbei betont *Marchand* (unter Hinweis auf die Abbildungen 24–27 im Prozeß der Wundheilung 1901) „die scharfe Trennung des Epithels von der Unterlage schon in nächster Nähe des Randes und ferner die ausschließliche Beteiligung der epithelialen Zellen an der Regeneration“, „während die Zellbrücken und Fasern schwinden, sich also bei der Regeneration zunächst gar nicht beteiligen“.

Nach dieser Darstellung müssen also die neugebildeten Epithelien zunächst der Oberfläche lose aufliegen, sie sind, wie *Marchand* hervorhebt, von der Unterlage scharf getrennt und Epithelfasern, die eine Haftung bewirken könnten, sind bei der Regeneration zunächst gar nicht beteiligt.

Entgegen dieser Darstellung konnte ich bei der Untersuchung granulierender Hautgeschwüre immer wieder den eindeutigen Befund erheben, daß die den Rand überragenden Epithelien stets durch Protoplasmaausläufer mit der Capillarwandung zusammenhängen. Ja, entsprechend der reichlicheren Capillarversorgung sind solche protoplasmatischen Zusammenhänge im Bereich der neugebildeten Epidermis viel ausgiebiger und leichter darstellbar als in normaler Haut. Solche

Befunde habe ich in ganzen Reihen Schnitt für Schnitt immer wieder erheben können. An den beigefügten Abbildungen (Abb. 7 und 8) ist das wiederholt besprochene mesenchymale Syncytium deutlich zu erkennen.

Diese Untersuchungen führten also zu dem Ergebnis: *Auch bei der Wundheilung erfolgt die Regeneration der Epidermis von dem mesenchymalen Keimgewebe der Gefäßwand aus.*

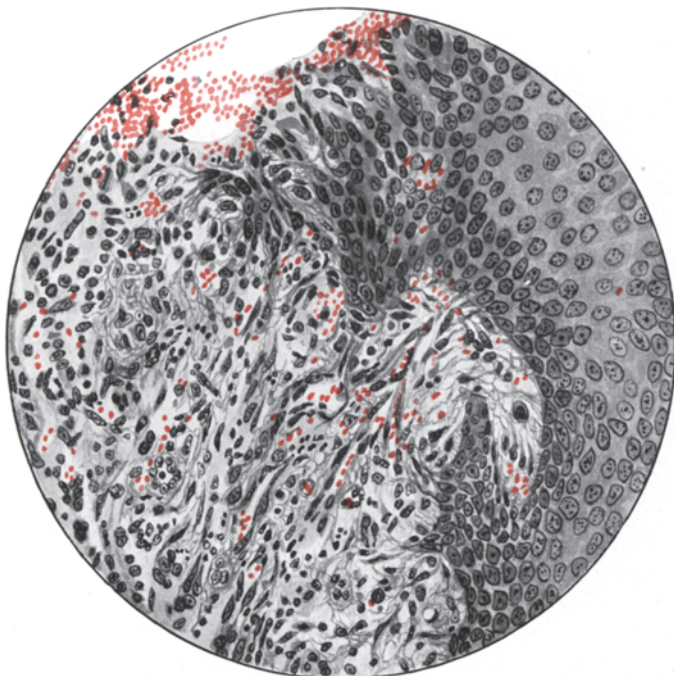


Abb. 7. Rand eines granulierenden Hautgeschwürs (46jährige ♀) mit lebhafter Epithelneubildung. Protoplasmatischer Zusammenhang und formale Übergänge zwischen den Gefäßwandzellen und den bereits an die Epidermis angegliederten Epithelien. Hämatoxylin-Eosin. Zeiß Obj. DD, Okul. 2, Tubus 150 mm.

Bevor wir diese Befunde auf die Krebsentstehung übertragen, möchte ich die Vorfrage behandeln, ist denn die heute fast allgemein anerkannte Abstammung des Krebses von vorhandenem Epithel nicht derartig gesichert, daß Zweifel an dieser Lehre von vornherein abzulehnen sind.

Die Lehre von der epithelialen Genese des Krebses wurde vor etwa 60 Jahren begründet von Thiersch³³ (1865) und Waldeyer^{36, 37} (1867 und 1872). Waldeyer führte durch die Untersuchung von über 200 Geschwülsten den Nachweis, „daß die bei diesen Geschwülsten neugebildeten epithelähnlichen Zellhaufen überall mit präexistenten Epithelien zu-

sammenhängen, daß keinerlei Beobachtung dafür sprach, die Entwicklung dieser Zellenhaufen etwa in Wanderkörperchen, oder in fixen Bindegewebszellen, oder in den Endothelien von Blut- und Lymphgefäßen, oder endlich in irgendeinem anderen zelligen Gewebeelemente zu suchen“. Waldeyer hebt nochmals hervor, daß er nicht mehr gesagt habe als, daß die epithelähnlichen Zellenhaufen überall mit präexistenten Epithelien zusammenhängen (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 55, 141. 1872). Zur Stütze seiner Ansicht von der epithelialen Entwicklung der Carcinome nehme er kein anderes Recht in Anspruch,

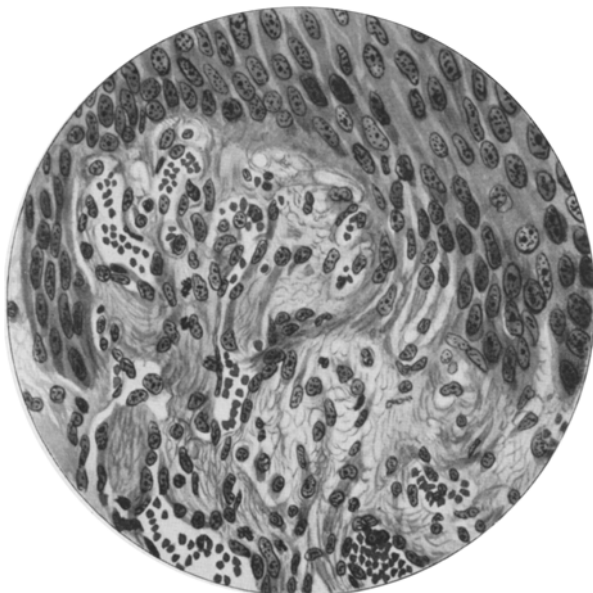


Abb. 8. Hautpapille nahe dem Geschwürsrand des gleichen Falles wie Abb. 7 mit deutlichen protoplasmatischen Zusammenhängen zwischen den Basalzellen und den Mesenchymzellen der zahlreichen Capillaren. Hämatoxylin-Eosin. Zeiß homog. Immersion $\frac{1}{12}$, Okul. 2, Tubus 150 mm.

als das Recht so zu folgern „auf Grund von Schlüssen, die auf dem Nebeneinandervorkommen ähnlich gebauter Elementarbestandteile . . . beruhen“.

Eine besondere Stütze sieht Waldeyer für seine Lehre in der von Remak und His begründeten Keimblättertheorie. Waldeyer bezeichnet es als einen „Fundamentalsatz unserer modernen Histologie, der bis jetzt noch durch kein einziges entgegenstehendes sicher beobachtetes Faktum erschüttert worden ist, daß, sobald die erste Differenzierung der Furchungszellen und ihre Trennung in die blattförmigen Keimanlagen vollzogen ist, von da ab keine einzige genetische Vermischung der verschiedenen Zellenformen und Zellenarten mehr geschieht, und die

Zellen einer bestimmten Art mit einer wunderbaren Zähigkeit den bei der ersten Differenzierung der Embryonalanlage erhaltenen Charakter vererben und bewahren“ (l. c. S. 75).

Waldeyer bezieht sich weiterhin auf die charakteristischen Eigenschaften des Epithelgewebes, die Nebeneinanderlagerung der einzelnen Zellen, die sich „niemals miteinander verbinden“, das Freisein von Blut- und Lymphgefäßen, die fehlende Bildung von Zwischensubstanz, Eigenschaften, durch die sie sich streng von den übrigen Primitivgeweben (Nerven-, Muskel- und Binde-substanzgewebe) unterscheiden sollen. Und schließlich stützt sich *Waldeyer* noch auf das Verhalten der normalen Epithelien bei ihrem Wachstum und bei ihrer Regeneration, die nur aus vorgebildeten Epithelzellen erfolge.

Keinem der von *Waldeyer* für seine Lehre vorgebrachten Gründe können wir heute noch Beweiskraft zuerkennen. Es sei aber besonders hervorgehoben, daß auch unter den Zeitgenossen *Waldeyers* eine Reihe führender Pathologen und Kliniker seine Beweisführung nicht anerkannten. *Virchow* schreibt noch 1888 (*Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **111**, 17. 1888), daß über die Frage, „ob das Epithel der Krebsalveolen von präexistierendem Oberflächenepithel abzuleiten sei oder ob es primär aus dem Gewebe der tieferen Schichten entstanden sei“, noch keine Einigung erfolgt sei. *Virchow* selbst vertrat die Herkunft der Krebszellen aus dem Bindegewebe.

Rindfleisch^{24, 25}, der bereits in der ersten Auflage seines Lehrbuches (1867/69) für die Erneuerung der Epidermis aus einem perivaskulären, im Corium gelegenen Keimgewebe und für die Entstehung des Carcinoms aus diesem Keimgewebe eintritt, lehnt auch noch in der 6. Auflage (1886) die einseitig epitheliale Entstehung des Carcinoms ab. Er schreibt (S. 184) bei der Besprechung eines Scirrhus mammae: „Man . . . bemüht sich darzutun, daß die Krebszellennester aus den präexistierenden Epithelien der Drüsensubstanz hervorgehen. Ich halte dieses Bemühen für aussichtslos, sofern man nämlich darauf hinauswill, sämtliche Krebszellen geradezu als „Abkömmlinge der Epithelzellen“ anzusehen. Dagegen räume ich einerseits ein, daß sich auch beim harten Drüsenkrebs die Drüsenepithelien durch Teilung vermehren und dadurch eine, wenn auch nur mäßige Vergrößerung der Acini oder Tubuli bewirken, andererseits, daß die ersten Krebszellennester in der nächsten Nachbarschaft der Drüsenepithelien zu entstehen pflegen, so daß die Annahme einer „epithelialen Infektion“ (*Klebs*) der im Bindegewebe angehäuften Rundzellen allerdings sehr nahe liegt. Nach meiner Auffassung handelt es sich beim harten Drüsencarcinom um eine langsam verlaufende Wucherung der Häutchenzellen, deren Produkte sich statt wieder im Bindegewebe in Epithelgewebe verwandeln. Als erste Ursache dieser Wucherung, wenigstens als dasjenige Moment, welches den

Wucherungsprodukten ihre eigentümliche Entwicklungsgeschichte erteilt, ist das aktive Verhalten der Drüsenepithelien anzusehen.“

In einer Fußnote fügt *Rindfleisch* hinzu: „Ich kann nach unendlich oft wiederholtem Studium der Entwicklungszone des Scirrhus diese Position nicht aufgeben zugunsten der ausschließlich epithelialen Entstehung der Krebszellen, welche hier entschieden etwas Gesuchtes hat. So etwas läßt sich aber nur angesichts guter Präparate durch Rede und Gegenrede ausfechten.“

Die weitere geschichtliche Darstellung der Krebslehre würde den Rahmen dieser Arbeit bei weitem überschreiten. Als entschiedensten Gegner der epithelialen Entstehung des Krebses muß ich *Gussenbauer* hervorheben, der auf Grund sehr sorgfältiger histologischer Untersuchungen die krebsige Wucherung von den Endothelien und den Adventitialzellen ableitet (Arch. f. Chir. 14, 561. 1872). Der Wert dieser Arbeit wurde von vornherein dadurch erheblich geschmälert, daß in einer „Anmerkung der Redaktion“ *Billroth*, inzwischen Anhänger der epithelialen Krebsentstehung, die Verantwortung für die Deutung der Präparate seines Schülers *Gussenbauer* ablehnt.

Die Sonderstellung, die *Waldeyer* noch dem Epithelgewebe einräumt, hat sich inzwischen von Grund auf geändert. Das betrifft auch die Endothelien. Ich berufe mich da auf die Darstellung von *Schaffer*²⁷ in dem kürzlich (1927) erschienenen Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen von *Möllendorf* (II. Bd., 1. Teil, Abschnitt: Das Epithelgewebe):

„Die für die Sonderstellung der Endothelien von *His* als maßgebend angeführten Gründe haben sich als wenig stichhaltig erwiesen. Wir wissen heute, daß auch das Mesoderm zweifellos echte Epithelien (in den Harn- und Geschlechtsorganen) erzeugen kann; daß also auch die zellige Auskleidung der aus dem Cölon hervorgehenden Körperhöhlen und des gleichzeitig (*O. Drasch*, 1894) mit der primären Leibeshöhle entstehenden Gefäßsystems dem Epithel zuzurechnen ist. Mit Recht betont *O. Veit* (1922), daß histologisch kein prinzipieller Unterschied zwischen den Epithelien der drei Keimblätter besteht. Dieses mesodermale Epithel kann, wie *Henle* (Jahresbr. 1869) schon *Schwalbe* (1870) gegenüber betont hat, prismatische Form annehmen (Abb. 4), Wimperhaare (man vergleiche darüber die älteren Angaben bei *A. Rollet* [1871], *P. Nicolsky* [1880], *Isab. Green* [1897], *A. Prenant* [1903], der Flimmerzellen mit manchmal langen Cilien, die von Basalknötchen entspringen, auf dem Peritoneum der Leber, besonders beim Triton beschrieben hat) oder Bürstensäume (*Kolossow* 1893, *Büttner* 1899, v. *Brunn* 1900, 1901, *Mönckeberg* 1903) tragen und Drüsen erzeugen, wie das aus den Grenzblättern des Keimes hervorgehende (*Kölliker* 1889).“ (Von mir in Kursivschrift ausgezeichnet.)

Schaffer schreibt, er habe bereits 1921 vorgeschlagen, „den sprachlich verunglückten Ausdruck Endothel ganz fallen zu lassen“ (*Schaffer* fährt dann fort (l. c. S. 5):

„Wie *Gegenbauer* (1892) richtig bemerkt hat, ist der Begriff Epithel ein histologischer, d. h. morphologischer und kein genetischer und bei der Vielseitigkeit der

physiologischen oder biologischen Leistungen des Epithelgewebes auch kein physiologischer. Auch pathologische Anatomen, wie *Hansemann* (1896) und *Marchand* (1899), haben den Epithelbegriff als einen morphologischen aufgefaßt.“

„Wir bezeichnen daher jede geschlossene Zellenlage, welche eine freie Körper-, Organ- oder Höhlenoberfläche bedeckt, als Epithel.“

Nach dieser Darstellung ist es durchaus abwegig, aus der morphologischen Ähnlichkeit oder Gleichheit der Krebszüge, wie das von *Waldeyer* geschieht, einen bestimmten *entstehungsgeschichtlichen* Zusammenhang zu erschließen und wir sind heute zu einer solchen Folgerung schon gar nicht mehr berechtigt, da einmal alle Keimblätter echte Epithelien bilden können und da morphologisch unterscheidbare Epithelformen, wie etwa das platte Gefäß-(endothel)epithel und das kubische und zylindrische Drüsenepithel, formale Übergänge untereinander zeigen können, so daß wir aus der platten (endothelialen) oder zylindrischen (epithelialen) Form überhaupt nicht schließen können, ob die Epithelzelle mesodermaler, ektodermaler oder entodermaler Herkunft ist. Man denke doch vor allem an die verschiedenen Formen des ektodermalen Nervengewebes, an die „epitheliale“ Auskleidung des Zentralkanals, an die verästelte („mesenchymale“) Gestalt der Astrocyten und an den Formenreichtum der Ganglienzellen.

Wir sind also gar nicht berechtigt, für eine umstrittene Zelle ihrer epithelialen Form wegen eine mesodermale Abstammung abzulehnen. Diese Berechtigung sah man in dem oben angeführten grundlegenden Satz der Keimblättertheorie, daß nach der Trennung der Keimblätter eine genetische Vermischung der verschiedenen Zellformen nicht mehr geschieht. Dieser Grundsatz hat mit Recht Gültigkeit, wenn man annehmen wollte, daß differenziertes Bindegewebe etwa in Epithelgewebe übergehen könne. Das kann und soll auch heute nicht behauptet werden.

Es ist aber etwas ganz anderes, wenn wir das zum Teil an die Gefäßwand gebundene Mesenchym als embryonales multi- (vielleicht omni-)potentes Keimgewebe auffassen, aus dem sich höher differenzierte Gewebe und Zellen ableiten. Ich sage ausdrücklich Gefäßwand und nicht Endothelien oder Adventitialzellen, da auch die Endothelien und Adventitialzellen Differenzierungsprodukte dieses mesenchymalen Keimgewebes darstellen, und es auch keineswegs als bewiesen gelten kann, daß die Abkömmlinge der Gefäßwand sich immer über eine endotheliale Stufe entwickeln.

Ich will damit keineswegs der *Grawitzschen* Schlummerzellentheorie das Wort reden, wozu ich mich um so weniger für berechtigt halte, als mir eigene Untersuchungen darüber nicht zur Verfügung stehen. Immerhin hat diese Theorie, nach der sich aus dem undifferenzierten Protoplasma kernhaltige Zellen bilden sollen, eine wesentliche Stütze

gefunden durch den schönen Versuch von *Paul Busse-Grawitz* (Die medizinische Welt 1928, Nr. 2, S. 41), dem es gelang, die umstrittenen „Leukocyten“ der explantierten Kaninchenhornhaut durch Überpflanzung einer Kaninchenhornhaut in sein eigenes Unterhautzellgewebe als histiogene, in der Hornhaut selbstgebildete Zellen zu erweisen.

Für die Umwandlung platter „Endothelien“ in kubische und zylindrische „epithelähnliche“ Formen liefert uns die Pathologie zahlreiche Beispiele. Ich erinnere an die kubischen Zellen des Angioms, an die Lymphangioendotheliome, „die eines der vielumstrittensten Kapitel, der gesamten Onkologie bilden“ (*Winkler*³⁹). *Winkler* schreibt darüber (S. 1057):

„So sehen wir die Endothelien teils nach Art des Bindegewebes wachsen, dabei Interzellularsubstanzen abscheiden oder protoplasmareiche Zellen bilden — wie sie der Epidermis eigen sind —, die sich ohne derartige Zwischenschichten zusammenlagern, Flächen überziehen, Hohlräume auskleiden oder gänzlich erfüllen, andererseits wieder epitheliale Verbände (von ganz bestimmter Bauart) schaffen. Als dann bedürfen sie zu ihrer Ernährung einer besonderen Beziehung zu einem bindegewebigen und gefäßhaltigen Stroma und liefern nicht selten Formationen, die vollständig drüsiger Natur sind mit epithelialen Schläuchen und geschlossenen Follikeln. Dadurch können sowohl carcinomähnliche wie sarkomähnliche Geschwülste entstehen, die auch verschiedentlich ineinander übergehen (*v. Hansemann*)“.

Was hindert uns denn, diese Endotheliome einfach Epitheliome zu nennen, da sie doch die reinste Form einer epithelialen Geschwulst darstellen! Doch nur „der Umstand, daß betreffs der histologischen Eigenart der Intima- und Serosadeckzellen noch keine Übereinstimmung herrscht“ (*Winkler* l. c. S. 1059).

Ein weiteres Beispiel für die Umwandlung von Endothelien in epitheliale Zellformen liefern die Lymphknoten. *Sternberg*²⁹ widmet den „Epithelialen Gewächsen“ in Lymphknoten im Handbuch Lubarsch-Henke (Bd. I, 1, 1926) ein umfangreiches Kapitel (S. 331). Er schreibt: „Für die Entstehung primärer epithelialer Blastome fehlt in normalen Lymphknoten die Voraussetzung, um so schwieriger ist daher die Erklärung jener seltenen Fälle, in welchen in den Lymphknoten offenbar primäre Geschwulstbildungen epithelialen Baues angetroffen werden.“ Diese Voraussetzung fehlt nicht, wenn wir die von der normalen Anatomie vertretene Anschauung annehmen, daß Endothelien „echte Epithelien“ sind und, wie das auch *Robert Meyer* (nach *Sternberg*²⁸ S. 334) und *Kaufmann*¹² vertreten, durch Wucherung epitheliale Gestalt annehmen und sich mitunter selbst in Flimmern tragende Zellen umwandeln können.

Freilich: „Die Metaplasielehre erlaubt Verwandlungen von Endothelien des Mesenchyms in echtes Epithel nicht“ (*Lüthy*¹⁴). Soll damit etwa auch der epitheliale Charakter der Nierenepithelien bestritten werden, die doch wie die Epithelien der Geschlechtsorgane mesodermale

Bildungen sind? Der hypothetischen Metaplasielehre fehlt jegliche Beweiskraft gegenüber einer Anschauung, die in voller Übereinstimmung mit anerkannten Tatsachen (Bildung epithelialer Organe aus dem Mesoderm) ohne Hilfe von unbewiesenen Annahmen (wie die embryonale Verlagerung oder Versprengung ektodermaler oder entodermaler Epithelien in mesodermale Organe), das Auftreten epithelial geformter Bildungen in den Lymphknoten erklärt. Obwohl wir also wissen, daß das Mesoderm ganze epitheliale Organe (Nieren und Geschlechtsorgane) bilden kann, wird zur Erklärung von epithelialen Bildungen in den mesodermalen Lymphknoten die embryonale Verlagerung ektodermaler oder entodermaler Epithelien angenommen, weil eine Theorie die natürliche Erklärung verbietet.

Die natürliche und ungezwungene Anschauung der mesenchymalen Epithelbildung dürfte auch für die Entstehung der vielumstrittenen Befunde von ektopischer Uterusschleimhaut Geltung haben, für die ich mit *Robert Meyer*¹⁸ „unmögliche Versprengungshypothesen“ ablehne.

*Waldeyer*³⁷ hebt als charakteristische Eigenschaften des Epithelgewebes hervor die Nebeneinanderlagerung, Gefäßlosigkeit und fehlende Bildung von Zwischensubstanz. Auch diese Eigenschaften bestehen nicht mehr zu Recht. Daß das Epithelgewebe *stets* ein Syncytium darstellt, ist umstritten. Dagegen: „Daß viele Zellen höherer und niederer Organismen, unter anderen auch die Stachel- und Riffzellen des Oberhautepithels durch Ausläufer zusammenhängen, ist eine lang bekannte Tatsache“ (*Schaffer*²⁷, S. 11). Dem Einwand, daß nachgewiesene Protoplasmabrücken Kunstprodukte seien, kann ich mich nicht anschließen. Ich möchte nach meinen histologischen Erfahrungen annehmen, daß man durch die „Behandlung“ von Gewebstücken beim Fixieren, Einbetten, Schneiden und Färben sehr häufig und leicht Verbindungen zwischen den einzelnen Teilen trennt, aber doch keine neuen Verbindungen schafft. Ich möchte mich also der Ansicht der zahlreichen, von *Schaffer* angeführten Forscher (*Henle*, *Billroth*, *His*, *Rosenstadt*, *Friboes*, *V. Schmidt*, *Merkel*, *Rhode* usw.) anschließen, die den mehr oder weniger verbreiteten syncytialen Charakter des Epithelgewebes betonen.

Auch die von *Waldeyer* als charakteristisch hervorgehobene Gefäßlosigkeit des Epithelgewebes stimmt nach meinen Untersuchungen für die Epidermis nicht. Überdies kennen wir doch als vascularisiertes Epithelgewebe die Stria vascularis der Gehörschnecke und den Keimhügel des Graafschen Follikels. Wäre die Gefäßlosigkeit des Epithelgewebes ein die Epithelnatur eines umstrittenen Gewebes entscheidendes Merkmal, dann müßte *Waldeyer* folgerichtig zu einer Ablehnung des epithelialen Charakters des Krebsgewebes gekommen sein. *Waldeyer*³⁷ schreibt bei der Besprechung des flachen Hautkrebses: „Ferner, und

das ist ein Punkt von hoher Bedeutung, gewahrt man, meist hart am Ulcerationsrande, Gefäßschlingen direkt bis in die Hornschicht des Epithels hinaufreichen, so daß man hier in strengem Wortsinne von einem vascularisierten Epithel sprechen kann“ (l. c. S. 94).

Wir können also feststellen, daß die Waldeyersche Lehre von der epithelialen Abstammung des Carcinoms niemals vollgültige Beweiskraft besessen hat und daß ihre theoretischen und anatomischen Unterlagen heute nicht mehr zu Recht bestehen.

Aber selbst wenn der anatomische Zusammenhang zwischen Krebswucherung und Epithelgewebe stets nachgewiesen wäre (eine Voraussetzung, die wir im Sinne der Waldeyerschen Lehre selbst bei den sog. ektopischen Krebsen an epithelfreien Stellen durch die Annahme einer embryonal oder später verlagerten Epithelinsel unterstellen), selbst dann bestehen für die Annahme eines geschwulstartigen Wachstums dieses Epithelgewebes unlösbare Schwierigkeiten.

Die Anschauung, daß der Krebs wie jede Geschwulst nur aus sich heraus wachsen soll, lediglich durch Vermehrung der zuerst in Wucherung geratenen Zelle (oder Zellgruppe), diese Vorstellung hat sich für das anscheinend unbegrenzte Wachstum des Krebses nur unter Zuhilfenahme zahlreicher Hypothesen halten lassen. Das periphere, infiltrierende und gewebserstörende Wachstum ließ sich bisher ebenso wenig erklären wie die Wachstumsbeschleunigung und die häufig beobachteten Abweichungen vom Bau des Ausgangsgewebes. Es mußte hier offenbar eine Charakteränderung vorliegen, für die es ein physiologisches Vorbild nicht gab. Die an sich kaum faßbare Vorstellung vom Wesen der Krebszelle wurde hingenommen, weil sich bei der Ausbreitung der Geschwulst ein appositionelles Wachstum, eine Angliederung von Gewebsbestandteilen der Nachbarschaft, wie es vor allem von *Virchow* immer gefordert wurde, nicht nachweisen ließ. Dieser Nachweis läßt sich tatsächlich führen.

Der Krebs ist histologisch charakterisiert durch seinen alveolären Bau, durch die angeblich scharfe Abgrenzung des eigentlichen, aus Epithelgewebe bestehenden Krebsgewebes von dem gefäßführenden Stroma. Dieser alveoläre Bau gilt als ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal gegenüber dem aus unreifer Stützsubstanz bestehenden Sarkom. Daß dieser alveoläre Bau nicht immer deutlich erkennbar ist, ist jedem Untersucher bekannt, ebenso die Tatsache, daß das Sarkom gelegentlich einen alveolären Bau zeigt. Ja, in gar nicht wenigen Fällen, in denen der alveoläre Bau sich nicht eindeutig feststellen läßt, andererseits aber doch ein epitheliales Gefüge der Geschwulstzellen besteht, muß es unentschieden bleiben, ob wir die in Frage stehende Geschwulst als Krebs oder als Sarkom bezeichnen wollen.

In Wirklichkeit verhält sich das Krebsgewebe gegen die Umgebung nicht wesentlich anders als die Epidermis gegen das Corium oder das Epithelgewebe überhaupt gegen die angebliche Basalmembran. Über große Strecken kann sich das Krebsgewebe scharf gegen die Umgebung abgrenzen, eine Abgrenzung fehlt stets an den Wachstumsstellen. Diese Wachstumsstellen lassen sich meist schon bei schwacher Vergrößerung an den dunkler gefärbten (chromatinreicheren) und dichter

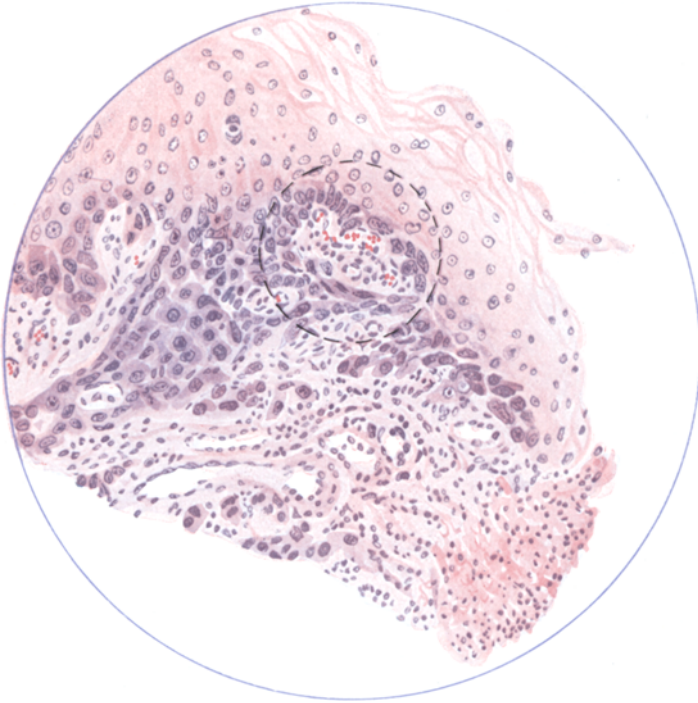


Abb. 9. Rand eines geschwürig zerfallenen Zungenkrebses mit anscheinend scharfer Abgrenzung der Krebszüge gegen das gefäßführende Stroma. Hämatoxylin-Eosin. Zeiß Apochromat. 8 mm, Komp. Okul. 4, Tubus 150 mm. Der eingekreiste Abschnitt ist in Abb. 10 bei stärkster Vergrößerung wiedergegeben.

zusammenliegenden Kernen der Epithelzellen erkennen. In Abb. 9 ist der Rand eines geschwürig zerfallenen Zungenkrebses dargestellt. Der eingekreiste Abschnitt läßt bei starker Vergrößerung (Abb. 10) die gleichen Verhältnisse erkennen, wie sie bei der Coriumpapille beschrieben wurden. Die Capillarwand hängt syncytial mit den umgebenden Epithelien zusammen. Capillarendothelien, Adventitialzellen und Epithelien lassen sich nicht mit Sicherheit gegeneinander abgrenzen. Offenbar fügt sich allmählich die Capillarwand vollständig dem Epithelgewebe ein; so möchte ich jedenfalls die häufigen Befunde deuten, daß

man inmitten größere Epithelhaufen, einzelne zusammenliegende rote Blutkörperchen oder Leukocyten sieht.

Eine weitere Aufklärung über das Wachstum des Krebses gab die Untersuchung eines auf dem Boden eines chronischen Fingereczems entstandenen Röntgencarcinoms. Das zur Untersuchung eingesandte winzige Gewebsstück (H 1168/27) stammt von einem Geschwür. Das entzündlich infiltrierte bindegewebige Gerüst zeigt mehrere schmale, zum Teil senkrecht zur Oberfläche gerichtete Epithelzüge, die sich aus 2 bis höchstens 6 nebeneinanderliegenden Epithelreihen zusammensetzen. An mehreren Stellen erkennt man deutlich einen direkten Über-

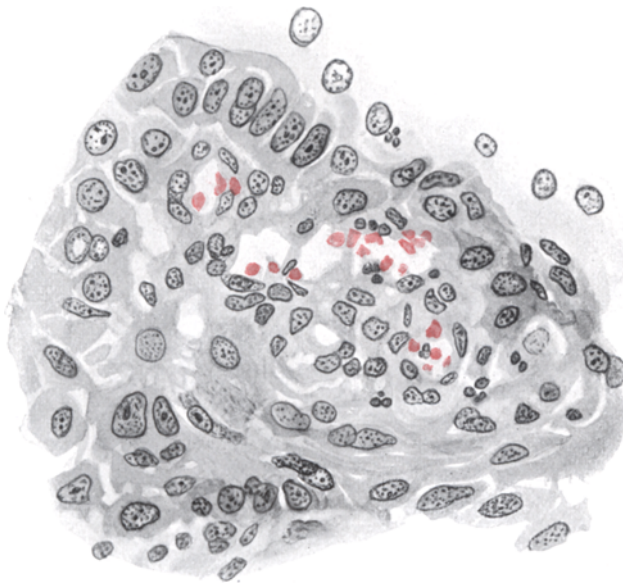


Abb. 10. Der in Abb. 9 eingekreiste Abschnitt bei stärkster Vergrößerung (Zeiß homog. Immersion 2 mm, Komp. Okul. 4, Tubus 150 mm). Die Epithelien bilden mit der sich nur wenig abhebenden Wandung der blutgefüllten Capillaren und den Gefäßwandzellen ein einheitliches Syncytium.

gang dieser Epithelzüge in Capillaren, oder richtiger, sie setzen sich als Capillare fort, deren Wandzellen eine auffallende Größe und einen chromatinreichen, von den Zellen der soliden Epithelzüge nicht unterscheidbaren großen Kern besitzen. Nahe der Oberfläche (Abb. 11) findet man mehrere Nester lose gefügter, durch Protoplasmabrücken miteinander zusammenhängender Epithelien, die sich um eine Capillarwand gruppieren, diese wie ein Mantel umschließen und mit der gequollenen (hyalinen) Capillarwand zusammenhängen. Die Capillarlichtung ist von Protoplasmaspangen durchsetzt, die einige größere (Endothel-) und kleinere (Leukocyten-) Kerne enthalten.

Es sind hier vornehmlich zwei Befunde, die unsere besondere Aufmerksamkeit verdienen, einmal die *Anhäufung epithelial gefügter Zellen, die mit der Capillarwand syncytial zusammenhängen* und dann die augenscheinliche Umwandlung von Capillaren in solide Zellzüge. Die Anhäufung protoplasmareicher Zellen in der Umgebung der Capillarwandungen unterscheidet sich eigentlich nur zahlenmäßig von dem ähnlichen Befund, wie er bei der physiologischen Regeneration der Epidermis und bei der Überhäutung eines Geschwürs unter dem Schorf erhoben werden konnte.

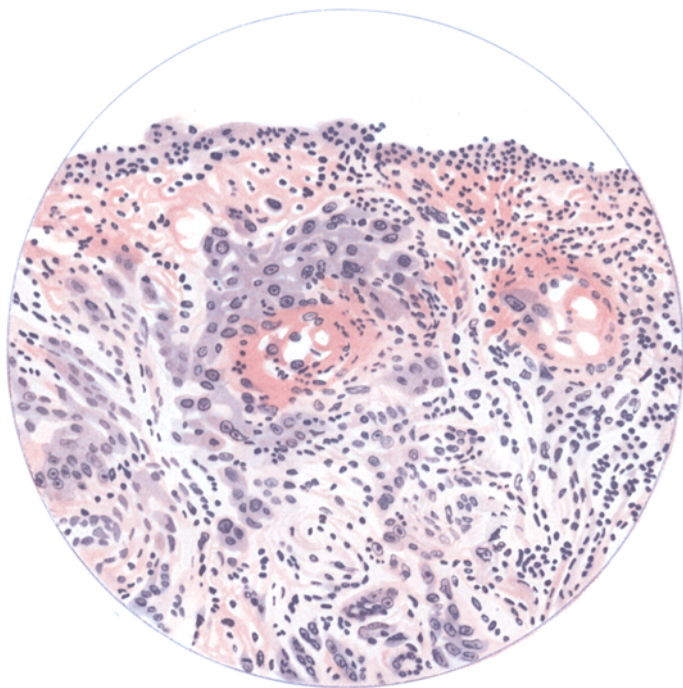


Abb. 11. Auf dem Boden eines mit Röntgenstrahlen behandelten chronischen Fingerekzems entstandenes Carcinom. Neben schmalen Epithelzügen findet sich eine Anhäufung epithelialgefügter Zellen, die mit der hyalinisierten Capillarwand zusammenhängen. Hämatoxylin-Eosin. Zeiß Apochrom. 8 mm, Komp. Okul. 6, Tubus 150 mm.

Den gleichen Befund konnte ich in den Randabschnitten von Carcinomen wiederholt feststellen. Die in Abb. 12 wiedergegebenen Gefäßveränderungen stammen von dem Geschwürsrand eines vorgeschrittenen Röntgencarcinoms der Haut. Hier sieht man etwas dichter zusammenliegende Kernhaufen in einer mehr einheitlichen Protoplasma-masse. Besonders hervorgehoben sei dabei der breite kernhaltige Protoplasmasaum, der die stark blutgefüllten Capillaren begleitet. Daß diese Zellanhäufungen einen Bestandteil des Geschwulstparenchyms

darstellen, kann nach zuerst beschriebenem Präparat (Abb. 11) nicht bezweifelt werden.

Über den zweiten Befund, den ich als *Umwandlung ganzer Capillaren in solide Zellzüge* ansprach, suchte ich durch die Untersuchung zahlreicher Präparate Klarheit zu gewinnen. Von vornherein ist die Ähnlichkeit der zierlich verzweigten Krebszüge mit anastomosierenden Capillaren, wie man das vielfach in scirrhösen parenchymarmen, stroma-reichen Krebsen sieht, sehr auffällig. Ein typisches Bild dieser Art

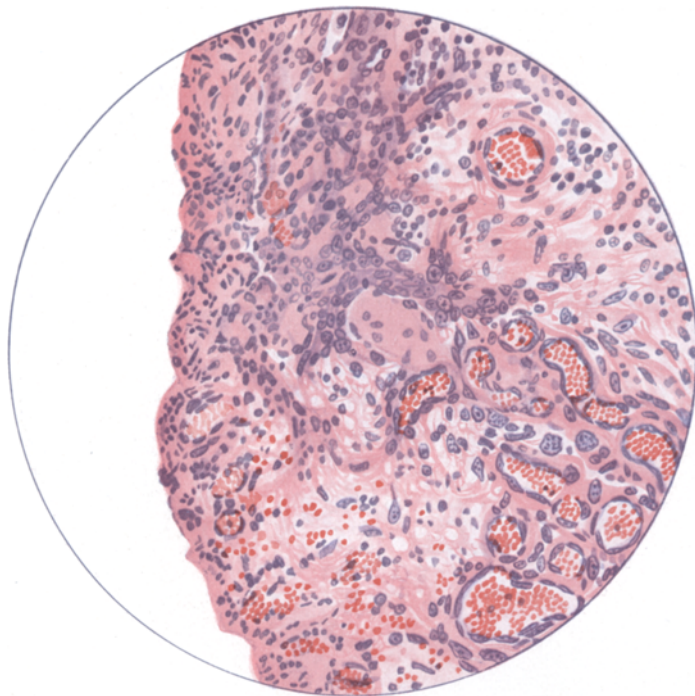


Abb. 12. Geschwürsrand eines Röntgenkrebses der Haut mit breiten stellenweise sehr kernreichen Protoplasmasäumen in der Umgebung der weiten blutgefüllten Capillaren. Färbung und Vergrößerung wie in Abb. 11.

ist in Abb. 13 dargestellt, das aus einem Krebs der Bauchspeicheldrüse stammt. Der Befund wird im allgemeinen als Wucherung der Krebszüge in Lymphspalten gedeutet. Aus dem gleichen Präparat stammt auch die Abb. 14 wiedergegebene Stelle, die einen Zusammenhang der soliden Epithelzüge mit Capillaren erkennen läßt, ein Befund, den man bei einigem Suchen gar nicht so selten erheben kann. Um nun den sicheren Nachweis zu führen, daß die Epithelzüge aus Capillaren hervorgehen, fertigte ich von einem aus zierlich verzweigten Epithelzügen bestehenden, dazu gefäßreichen Krebs der Scheide eine lücken-

lose Schnittreihe an. Ein Verfolgen der einzelnen Gefäße und Zellzüge durch die verschiedenen Schnitte hindurch erwies sich ohne besondere Hilfsmittel als unmöglich. Die Zellzüge sind häufig unterbrochen, andere scheiden aus oder treten neu ein und das gleiche Verhalten zeigen vielfach auch die Gefäße. Diese Schwierigkeit wurde behoben, indem von einer geeigneten Stelle (der 7. Schnitt der Serie ist in Abb. 15 wiedergegeben) eine ebenfalls lückenlose Serie von Mikrophotographien angefertigt wurde. An Hand der Mikrophotographien ließen sich mit

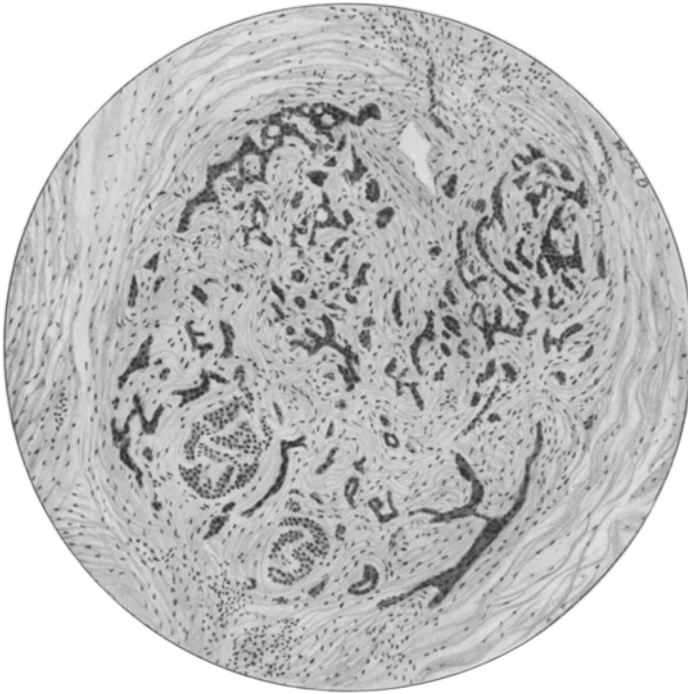


Abb. 13. Krebs der Bauchspeicheldrüse (58jähriges ♀) mit erhaltenen *Langerhansschen* Inseln. Ähnlichkeit der schmalen Krebszüge mit einem in solide Zellsprossen umgewandelten Capillarnetz. Hämatoxylin-Eosin. Zeiß Obj. A, Komp. Okul. 6, Tubus 150 mm.

Hilfe von Durchpausen unter fortwährender Überprüfung durch das Mikroskop die einzelnen Gefäß- und Epithelzüge mit Sicherheit verfolgen. Auf diese Weise wurde ein Zusammenhangsbild gewonnen (Abb. 16), in das nur die Befunde eingetragen wurden, die sich unbedingt zuverlässig und eindeutig erheben ließen. Man erkennt deutlich, daß die Mehrzahl der soliden Zellzüge mit dem in der Mitte von oben nach unten verlaufenden blutkörperchenhaltigen Gefäß zusammenhängen. Streckenweise zeigen die Züge den Bau der Capillarwand, enthalten vereinzelt Blut oder gehen in bluthaltige Capillaren über. Von einer an-

deren Stelle wurde auf die gleiche Weise, ebenfalls mit Hilfe einer Mikrophotogrammserie der in Abb. 17 dargestellte Befund gewonnen, eine die Gefäßlichtung ausfüllende Schichtungskugel und ein aus dem gleichen Gefäß entspringender solider Zellstrang. Daß die soliden Zellzüge umgewandelte Capillaren darstellen, läßt sich nach diesen Befunden kaum bezweifeln, dafür spricht, abgesehen von dem nachgewiesenen Zusammenhang mit sicheren Gefäßen, der für kurze Strecken bestehende Gehalt an roten Blutkörperchen und auch das Vorkommen

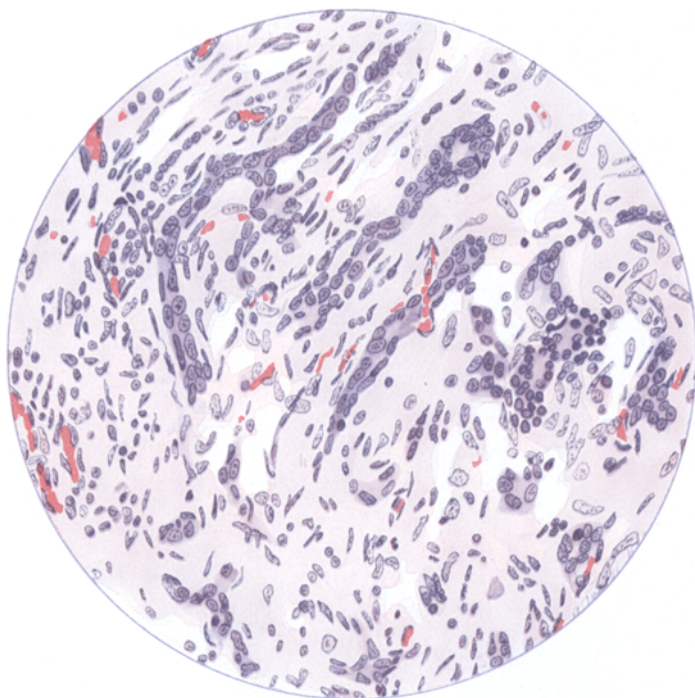


Abb. 14. Eine andere Stelle des in Abb. 13 dargestellten Krebses der Bauchspeicheldrüse zeigt den Zusammenhang der schmalen Zellstränge mit z. T. blutgefüllten Capillaren. Hämatoxylin-Eosin. Zeiß Apochrom. 8 mm, Komp. Okul. 8, Tubus 150 mm.

von Leukocyten innerhalb der soliden Züge. Eine von der Endothelwand abgrenzbare Wucherung der Epithelzüge in der freien Lichtung ließ sich an keiner Stelle erweisen. Auch die in Abb. 17 dargestellte Schichtungskugel hängt mit der Capillarwand innig zusammen; über die Kugel hinaus ließ sich die Gefäßwand nicht mit Sicherheit weiter verfolgen.

Als Ergebnis dieser Untersuchungen stelle ich also fest: *Der Krebs entsteht aus dem gleichen mit der Gefäßwand zusammenhängenden Keimgewebe, aus dem sich auch das Epithelgewebe erneuert.*

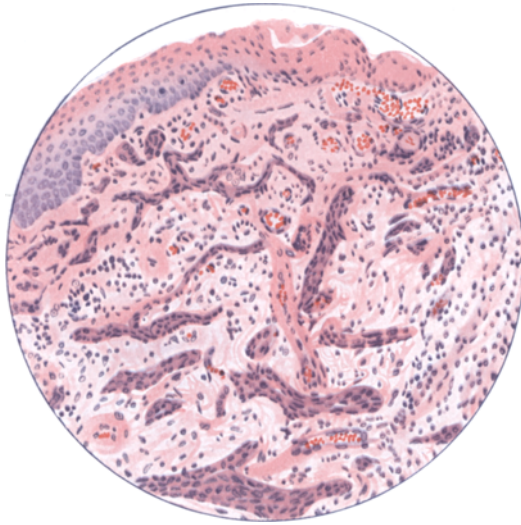


Abb. 15. Carcinom der Scheide mit zierlich verzweigten Epithelzügen, deren Zusammenhang untereinander und mit Capillaren nach Rekonstruktion aus einer lückenlosen Schnittserie in Abb. 16 dargestellt ist. Hämatoxylin-Eosin. Zeiß DD, Komp. Okul. 2, Tubus 150 mm.

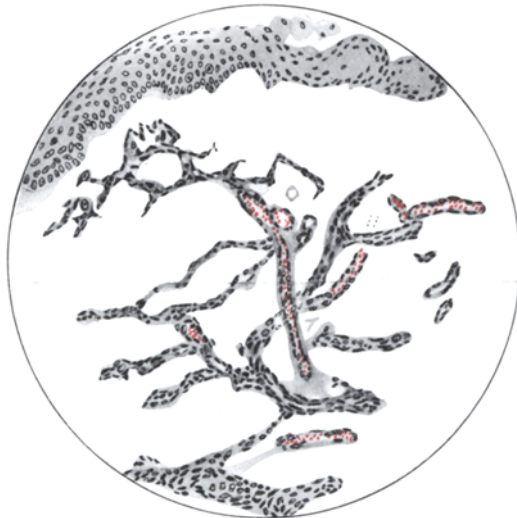


Abb. 16. Mit Hilfe von Mikrophotogrammen aus einer lückenlosen Schnittserie gewonnene Rekonstruktion des in Abb. 15 dargestellten Scheidenkrebses, die den Zusammenhang der soliden Epithelzüge mit blutkörperchenhaltigen Abschnitten und mit Capillaren erweist.



Abb. 17. Aus der Tiefe des in Abb. 16 dargestellten Krebses in gleicher Weise aus einer Mikrophotogrammserie gewonnenes Zusammenhangsbild. Die Lichtung des von oben nach unten verlaufenden Gefäßes wird unten durch eine Schichtungskugel verschlossen. Von den beiden nach rechts abgehenden Ästen besitzt der oberste eine mit Erythrocyten gefüllte Lichtung, während der untere gleich nach seinem Ursprung einen soliden Zellstrang darstellt, der morphologisch durchaus den soliden Krebszügen gleicht.

Dieses Ergebnis kann nur dann Anspruch auf Allgemeingültigkeit machen, wenn sich seine Richtigkeit auch bei der Metastasenbildung erweisen läßt. Ich wähle als Beispiel die häufigste *Metastasenbildung in den Lymphknoten*.

Diese Metastasenbildung wird im allgemeinen so dargestellt, daß die mit dem Lymphstrom verschleppten oder auch durch Eigenbewegung fortkriechenden Krebszellen in den Randsinus der Lymphknoten gelangen. Hier „entstehen durch Vermehrung der Geschwulstzellen Nester und Stränge, welche das lymphatische Gewebe immer mehr verdrängen und substituieren, bis schließlich der ganze Lymphknoten carcinomatös umgewandelt ist“ (Sternberg²⁸, S. 340).

Diese Darstellung möchte ich dahin ergänzen, daß die in den Lymphknoten verschleppte Krebszelle die Fähigkeit besitzen soll, sich in fast unbegrenztem Maße zu vermehren, daß die Tochterzellen nicht lose nebeneinander liegen, sondern die weitere Fähigkeit besitzen müssen, sich zu mehr oder weniger ausgesprochen organähnlichen Bildungen zusammenzufügen, die wiederum vielfach bestimmter Leistungen fähig sind, ähnlich den Leistungen des Ausgangsgewebes. Nur besteht hier der Unterschied, daß die einzelne verschleppte Zelle diese organbildenden und physiologischen Fähigkeiten in sich schließt und offenbar in ungeschmälertem Umfang auf die Tochterzellen vererbt. Denn auch die weiterverschleppten Zellen besitzen immer wieder die gleichen Eigenschaften. Dazu kommen dann noch die Fähigkeiten der Eigenbewegung, der Durchwanderung sonst undurchdringlicher Gewebe. Die Gestalt-

und Zerstörungskraft der Krebszelle ist so unfassbar groß, daß von vornherein Zweifel an der Richtigkeit dieser Vorstellungen bestehen müssen.

Oben hatte ich bereits darauf hingewiesen, daß kein Grund vorliegt, die gelegentlich in den Lymphknoten beobachteten epithelialen Bildungen auf embryonale Verlagerungen zurückzuführen, da das reticulo-endotheliale (mesenchymale) Gewebe Epithelien bilden kann. Wir müssen daher auch mit der Möglichkeit rechnen, daß von einem Lymphknoten eine primäres Carcinom ausgeht. Daß es noch nicht beobachtet wurde, liegt wohl daran, daß beim weiteren Wachstum die erste Metastase in einem epithelialen Organ als der Ausgangspunkt angesehen würde. Die selbständige Epithelbildung in den Lymphknoten galt bisher oder gilt noch als unmöglich, obwohl eine solche Bildung durch die Tatsachen und ihre entwicklungsgeschichtlich erlaubte Deutung erwiesen ist. Das Vorkommen selbständig in den Lymphknoten entstandener epithelialer Bildungen ist jedenfalls besser begründet als die ihrem Ablauf und Wesen nach noch gänzlich ungeklärte Metastasenbildung durch eingeschleppte Krebszellen.

Ich möchte als sicher, zum mindesten als höchstwahrscheinlich annehmen, daß Krebszellen mit dem Lymphstrom in Lymphknoten verschleppt werden können, obwohl ich den Nachweis verschleppter Krebszellen für recht schwierig halte. Denn die aus dem Gewebsverband losgelöste Krebszelle besitzt kein einziges Merkmal, das ihre sichere Erkennung ermöglicht. Die Krebsdiagnose ist eine Gewebs-, keine Zelldiagnose. Für unerwiesen und für unwahrscheinlich halte ich die Annahme, daß die aus dem Gewebsverband losgelöste und in den Lymphknoten verschleppte Epithelzelle sich hier vermehrt, geschweige denn als differenzierte Zelle die oben besprochenen Leistungen vollbringt. Mit der Annahme, daß die Krebszellen in den Lymphsinus zu Nestern und Strängen auswachsen, lassen sich die folgenden Befunde nicht vereinen.

Ich möchte zunächst auf den Widerspruch hinweisen, der darin besteht, daß wir es heute mit *B. Fischer-Wesels*⁶ als „bewiesen“ annehmen dürfen, „daß die Tumorzelle eine besonders hinfällige, kurzlebige, kranke und geschädigte Zelle ist“, daß sie zu rückgängigen Ernährungsstörungen neigt, eine Tatsache, die gelegentlich dem Kliniker auf Grund des makroskopischen Befundes (Krebsmilch) die Krebsdiagnose ermöglicht, und daß andererseits die gleiche, aus dem Gewebsverband gelöste und über weite Strecken verschleppte Krebszelle im Lymphsinus eines Lymphknotens nicht nur am Leben bleibt, sondern sogar gewaltige Wachstumsleistungen vollbringen soll.

Wie sollen wir uns nun das erste Verhalten der Krebszellen nach ihrer Einschwemmung in einen Randsinus vorstellen? Erfolgt das Wachstum frei im Lymphraum, bilden die Krebszellen nach der Teilung epithelialgefügte zusammenhängende Verbände, die aus der Lymphe ihre Nahrung ziehen oder heften sich die Zellen frühzeitig dem vorhan-

denen oder einem sich gleichzeitig bildenden Stroma an? Über diese erste Ansiedlung der verschleppten Zellen besteht noch völlige Unklarheit. Das Schrifttum enthält über diese Fragen weder einen eindeutigen Befund noch überhaupt einen Erklärungsversuch.

Ich halte die Annahme für berechtigt, daß das weitere Vordringen der Krebszüge nicht wesentlich anders erfolgt als das erste Wachstum nach der Einschleppung. In einem nur teilweise von Krebs eingenomme-

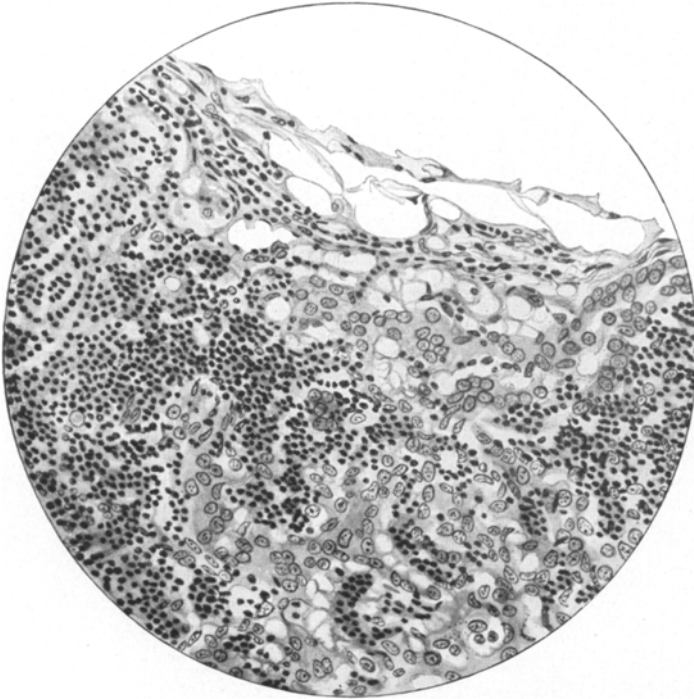


Abb. 18. Krebsmetastase in den Randabschnitten eines Achsellymphknotens bei Mammacarcinom (40jährige ♀). Die ausgebildeten Krebszüge entsprechen den netzförmig zusammenhängenden Reticuloendothelien, von denen sie sich lediglich durch Verbreiterung des Protoplasmanetzes und durch Vermehrung und Vergrößerung der Kerne unterscheiden. Zeiß Apochrom. 8 mm, Komp. Okul. 8, Tubus 150 mm.

nen Achsellymphknoten eines Brustdrüsenkrebses konnte ich am Übergang der Krebszüge in einen Randsinus folgenden Befund (Abb. 18) erheben:

Der Randsinus läßt seinen charakteristischen, durch die netzförmig anastomosierenden Reticuloendothelien bedingten Bau noch deutlich erkennen. An Stelle der die Knotenpunkte des Netzes einnehmenden Reticuloendothelien sieht man eine stärkere Anhäufung von Protoplasma mit zahlreichen rundlichen Kernen. Dazwischen liegen wie

üblich dunklergefärbte Kerne von Lymphocyten, deren Protoplasmaleib sich kaum bestimmen läßt. Eine Abgrenzung der die Netzknoten einnehmenden kernreichen Plasmahaufen ist ebenso wenig möglich gegenüber den ausgebildeten Krebszügen wie gegenüber protoplasma-reichen einkernigen und schließlich anscheinend unveränderten Reticuloendothelien, sie hängen alle durch Plasmabrücken zusammen, gehen ohne erkennbare Grenze ineinander über. Die Annahme, daß die Krebszellen die Reticuloendothelien verdrängt oder zerstört und dann ersetzt hätten, läßt sich durch diesen Befund nicht stützen. Die formalen Übergänge zwischen Krebszelle und Reticuloendothelien sind so fließend, daß an der Grenze eine Bestimmung des Zellcharakters unmöglich ist. Ohne Zuhilfenahme irgendeiner Hypothese läßt der Befund doch nur die natürliche Deutung zu, daß die Kern- und Plasmavermehrung die Reticuloendothelien selbst betrifft und daß die an sich schon durch Protoplasmaausläufer verbundenen Endothelien durch Verbreiterung dieser Ausläufer zusammenhängende Zellstränge bilden.

Der in Abb. 19 wiedergegebene Befund stammt ebenfalls von einem krebsigen Achsellymphknoten eines Brustdrüsenkrebses. Der vergrößerte Lymphknoten ist zum größten Teil von Krebsgewebe eingenommen. Der abgebildete Abschnitt stammt aus der Mitte des Lymphknotens. Man erkennt hier gut erhaltenes Lymphgewebe, während die angrenzenden Sinus völlig krebsig umgewandelt sind. Die Krebszellen bilden Stränge und Nester und hängen dabei nicht nur untereinander zusammen, sondern durch ausgespannte Ausläufer auch mit dem angrenzenden Gerüst. Man erkennt ferner einen protoplasmatischen Zusammenhang des Krebsgewebes mit der kernreichen Wandung einer im Querschnitt getroffenen Capillare. Auch eine im Längsschnitt getroffene, nach aufwärts ziehende Capillare weist eine protoplasmareiche Wandung mit großen Kernen auf.

Der Befund unterscheidet sich von dem vorhin besprochenen eigentlich nur durch die größere Ausdehnung des krebsig umgewandelten Abschnittes. Außer den Reticuloendothelien beteiligen sich hier an der Bildung des Krebsgewebes auch die Endothelien der Blutgefäße. Das weitere Schicksal solcher krebsiger Lymphknoten ist bekannt. Protoplasma und Kerne zeigen häufig Entartungen, sie lösen sich aus dem Gewebsverband, ganze Zellhaufen zerfallen und die einzelnen Zellen liegen dann frei in den Stromahüllen. Bei der beginnenden krebsigen Umwandlung lassen sich dann die abgestoßenen, die Sinus anfüllenden vergrößerten Endothelien nicht von den einfach entzündlich vergrößerten Endothelien beim sog. Desquamativkatarrh unterscheiden, eine Schwierigkeit, die nicht nur für den Ungeübten besteht. Solche Ablösungen sind sicher häufig, namentlich soweit sie wohlerhaltene Zellen betreffen, künstlich entstanden durch mangelhafte oder zu spät erfolgte

Gewebsfixierung, durch Zerrungen und Schrumpfungen, wie sie auch bei vorsichtiger Einbettung durch Wasserentziehung, Hitze usw. nicht ganz zu vermeiden sind. Die Erhebung der hier mitgeteilten Befunde setzt natürlich besonders wohlerhaltene Gewebsstrukturen voraus.

Die weitere Ausbreitung des Krebses erfolgt immer nur von dem mesenchymalen Keimgewebe aus, also in den Lymphknoten von den Reticuloendothelien und der Gefäßwandung aus, indem auch hier,

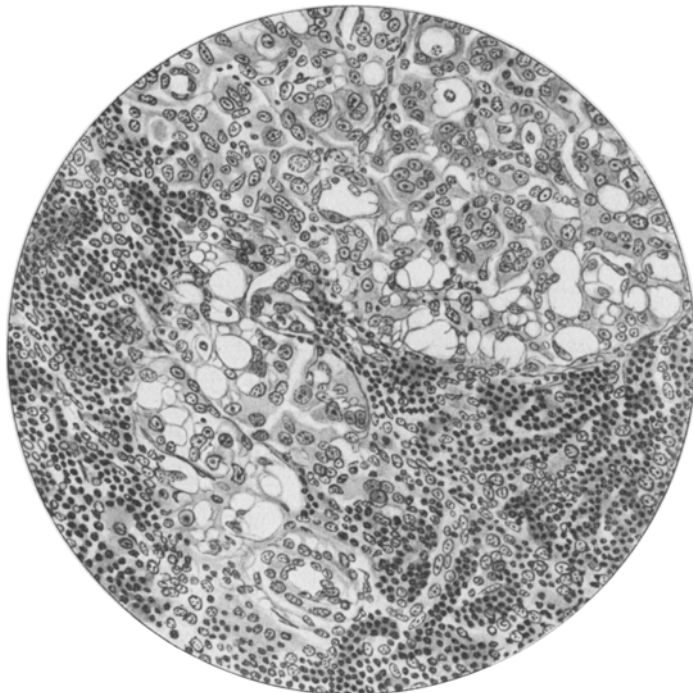


Abb. 19. Krebsmetastase aus der Mitte eines Achsellymphknotens bei Mammacarcinom. Die Krebszellen hängen untereinander und mit dem anschließenden Stroma durch protoplasmatische Ausläufer zusammen. Unten ein quergetroffenes Gefäß mit kernreicher Wandung, die in gleicher Weise mit dem oben sich anschließenden Geschwulstgewebe zusammenhängt.

wie das beim primären Krebs nachgewiesen wurde, die Endothelien unmittelbar epitheliale Form annehmen und damit die Capillaren in solide Zellstränge umwandeln oder indem durch Kernvermehrung in der Plasmawand der Capillaren zusammenhängende Zellhaufen entstehen, an die sich wiederum wie bei der Epidermis durch Anlagerung von Capillaren aus neue Epithelien angliedern. Die Umwandlung von Capillaren in solide Zellsprossen kann dabei auch die aktive Durchwucherung der Lymphknotenkapsel durch solide Epithelzüge vortäuschen.

Ich möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, daß die hier mitgeteilte Aussprossung von Krebszellen aus der Capillarwand heraus von

Virchow in seinen gesammelten Abhandlungen (1855, S. 1021, Abb. 42) abgebildet und bezeichnet ist als: „Ein einzelnes, sehr weites und dünnhäutiges Blutgefäß aus einer Blumenkohlgeschwulst, auf welchem die Zellen unmittelbar aufsitzen.“ Diese Abbildung sei hier wiedergegeben (Abb. 20).

Ich komme also auch für die Metastasenbildung zu dem Schluß: *Die Metastasenbildung eines Carcinoms erfolgt an Ort und Stelle von dem gleichen Keimgewebe aus, von dem das Epithelgewebe erneuert wird und von dem auch die erste Krebsgeschwulst gebildet wird. Das reticuloendotheliale Gewebe der Lymphknoten zeigt dabei die gleichen Eigenschaften wie die Gefäßwand, mit der es ja auch entwicklungsgeschichtlich gleichgestellt werden muß.*

Nach meiner Darstellung besteht der Krebs sowohl im Ursprungsgewächs wie in den Metastasen aus körpereigenem Gewebe. Nun soll das dem Krebs in seinem Bau und in seinem Wachstum nahestehende Chorionepitheliom nach allgemeiner Auffassung eine Ausnahme bilden, da seine Geschwulstteile von dem fetalen Ektoderm hergeleitet werden. Wäre diese Auffassung richtig, würde sich der Nachweis führen lassen, daß vom Fetus eingewanderte, an sich körperfremde Zellen sich selbst vermehren und zu umfangreichen Geschwülsten auswachsen können, dann würde man sicher nicht den körpereigenen Geschwulstzellen die Fähigkeit des unbeschränkten Wachstums absprechen können und damit würde die Hauptstütze der von mir vorgetragenen Lehre zusammenbrechen.

In einer als morphologische Studie bezeichneten Arbeit über das Chorionepitheliom (Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 76. 1927) hat Eugen Bostroem³ auf Grund eingehender histologischer Untersuchungen den überzeugenden Nachweis geführt, daß in der Lehre vom Chorionepitheliom Annahme auf Annahme getürmt wurde, um die erste klassische von F. Marchand¹⁷ stammende Darstellung zu stützen. Dabei erfolgte diese Darstellung von Marchand unter dem ausdrücklichen Vorbehalt, daß die Richtigkeit seiner Lehre von dem noch nicht geführten Beweis abhängt, daß das Chorionepithel wirklich fetaler Abstammung sei. E. Bostroem führt nun den Nachweis, daß die Geschwulstzellen des Chorionepithelioms nicht fetaler (fremder) Herkunft sein können und nicht sind, daß sie im Ursprungsgewächs und in den



Abb. 20. Von Rudolf Virchow in seinen gesammelten Abhandlungen (1855) abgebildetes, aus einem Blumenkohlkrebs der Portio stammendes dünnhäutiges Gefäß, „auf welchem die Zellen unmittelbar aufsitzen.“

Metastasen an Ort und Stelle aus dem überall vorhandenen mesenchymalen Keimgewebe entstehen. Die *Bostroemsche* Arbeit bedeutet meines Erachtens einen Markstein in der Geschichte der Geschwulstforschung. Mit kurzen Stichworten läßt sich ihr Inhalt nicht würdigen, das gilt vor allem für die darin niedergelegten, kritisch besprochenen Grundfragen des Geschwulstproblems. Es kann für mich nicht zweifelhaft sein, daß die von *Bostroem* in Aussicht gestellte Übertragung seiner Grundsätze auf die Entstehung des Krebses zu den gleichen Ergebnissen führen muß, zu denen meine Untersuchungen auf dem Wege über die physiologische Regeneration gelangten.

Auf Grund eigener Untersuchungen und der im Schrifttum niedergelegten Tatsachen habe ich mir über Entstehung und Ausbreitung des Krebses folgende Anschauung gebildet:

Der Krebs stellt eine ins Krankhafte gesteigerte Regeneration dar.

Die physiologische Regeneration (Neubildung) wird ausgelöst entweder durch den Untergang des zu ersetzenden Gewebes oder durch Hormone, die von einem fremden durch innere Sekretion wirkenden Organ gebildet werden. Eine hormonal ausgelöste Neubildung (Knochenwachstum, Neubildungen in der Brustdrüse während der Schwangerschaft, Entstehung der sekundären Geschlechtscharaktere usw.) ist durch zahlreiche Tatsachen der Lehre von der inneren Sekretion erwiesen.

Diese Tatsachen sprechen für die Annahme, daß auch bei der physiologischen Regeneration und bei der Regeneration zerstörter Gewebe hormonale durch den Gewebszerfall frei werdende Stoffe die Regeneration auslösen.

Diese Hormone sind spezifisch, da sie zur Neubildung des gleichen Gewebes führen, durch dessen Untergang sie frei werden.

Die Gewebsbildung erfolgt durch das im ganzen Körper vorhandene mesenchymale Keimgewebe, das zum Teil in engster geweblicher Verbindung steht mit dem Gefäßsystem.

Der durch Zerfall angeregte Gewebsersatz erfolgt im Überschuß; die am Mesenchym ablaufende Neubildung reicht mehr oder weniger über den engsten Regenerationsbezirk hinaus und bildet sich nach Aufhören des Regenerationsreizes (also nach erfolgtem Ersatz), allmählich zurück.

Bei dauernd unterhaltener oder plötzlich durch starken Gewebszerfall (infolge Trauma, Bestrahlung usw.) gesteigerter Regeneration kann es zur Krebsbildung kommen, die einen fortdauernden, sich selbst unterhaltenden Regenerationsvorgang darstellt. Diese Dauerwirkung setzt einen dauernden Gewebszerfall voraus, der offenbar durch mangelnde Blutzufuhr bedingt ist. Nach dem Ergebnis der histologischen Untersuchungen zeigen die an der Regeneration (Krebsbildung) be-

teiligten Capillaren zunächst eine zunehmende Vergrößerung und schließlich epitheliale Umwandlung der Endothelien, durch die die Capillaren allmählich gedrosselt und schließlich verlegt werden. Die dadurch bedingte Zellschädigung führt wiederum hormonal zu der gleichen Neubildung an dem sich anschließenden Keimgewebe, ein Vorgang, der sich durch weiteren Gewebsabbau immer wiederholt und dadurch eine dauernde Neubildung selbst auslöst und unterhält.

Die Metastasenbildung erfolgt durch die gleichen, mit dem Lymph- und Blutstrom weitergeführten Hormone. Es ist wahrscheinlich, daß auch verschleppte Teile der primären Geschwulst am Ort ihrer Ansiedlung durch Zerfall eine Neubildung an dem vorhandenen Mesenchym auslösen. Eine dauernde Neubildung läßt sich dadurch kaum erklären.

Nach allgemeiner Erfahrung ist das Mesenchym bestimmter Organe mit besonderer Häufigkeit an den Neubildungen beteiligt. Für die Lymphknoten im Quellgebiete eines primären Carcinoms ist das ohne weiteres verständlich, da hierhin die hormonhaltige Lymphe abgeführt wird. Die allgemeine Bevorzugung der Leber könnte sehr wohl durch den hier verlangsamten Blutstrom und die damit verbundene längere Einwirkung der Hormone bedingt sein. Die auffallende Tatsache einer Bevorzugung ganzer Organsysteme für die Metastasenbildung von Krebsen bestimmter Organe spricht für die Annahme einer besonderen spezifischen Empfänglichkeit ihres Mesenchyms für die betreffenden Organhormone.

Die von mir vertretene Anschauung über das Wesen des Krebses unterscheidet sich von der herrschenden Lehre dadurch, daß sie sich bewußt frei macht von einer hypothetischen Charakteränderung der krebsig entarteten Epithelzelle und all den Vorstellungen über Wachstumsleistungen, für die uns jegliches physiologisches Vorbild fehlt.

Alle der krebsigen Wucherung zugrunde liegenden Wachstumsvorgänge entwickeln sich aus dem physiologischen Geschehen heraus, sie stellen die krankhafte Steigerung eines Vorganges dar, der bisher fast gänzlich unbeachtet blieb und zu dessen genauer Erforschung diese ersten Untersuchungsergebnisse anregen sollen.

Es ist ein Mangel der anatomischen Forschungsmethode, daß die Aneinanderreihung selbst ungezählter Zustandsbilder über den wirklichen Ablauf von Vorgängen niemals allein volle Aufklärung geben kann. Das hat *Waldeyer* in seiner Abhandlung über die epitheliale Entstehung des Carcinoms durch den recht treffenden Ausspruch belegt, den ich der Beherzigung wohl für wert halte:

„Niemand kann bekanntlich das Gras wachsen hören und niemand hat auch bis jetzt unter seinen Augen eine unzweifelhafte Krebszelle

weder aus einer Epithelzelle, noch aus einer Lymphendothelzelle, noch aus einer fixen Bindegewebszelle hervorgehen sehen. Diese strenge Beweisforderung wird erst erfüllt werden, wenn es uns gelingt, an durchsichtigen Medien Krebse nach Belieben experimentell zu erzeugen. Bis dahin müssen wir uns begnügen, aus toten Bildern Schlüsse auf die sie etwa bedingt habenden Lebensvorgänge zu ziehen.“

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Arnold, Julius*, Die Vorgänge bei der Regeneration epithelialer Gebilde. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **46**, 1869. — ² *Borrmann, Robert*, Die Entstehung und das Wachstum des Hautcarcinoms, nebst Bemerkungen über die Entstehung der Geschwülste im allgemeinen. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1904. — ³ *Bostroem, Eugen*, Das Chorionepitheliom. Eine morphologische Studie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **76**, 293. 1927. — ⁴ *Cohnheim, Julius*, Vorlesungen über Allgemeine Pathologie. 2. Aufl. Berlin 1882. — ⁵ *Fischer-Wasels, B.*, Metaplasie und Gewebsmißbildung. Allgemeine Geschwulstlehre im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. **14**, Teil 2. Berlin 1927. — ⁶ *Fischer-Wasels, B.*, Gasbehandlung bösartiger Geschwülste und kachektischer Zustände. Klin. Wochenschr. **7**, Nr. 2, 3, 4. 1928. — ⁷ *v. Hansemann*, Studien über Spezifität, Altruismus und Anaplasie der Zellen. Berlin 1893. — ⁸ *v. Hansemann*, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1897. — ⁹ *Hertwig, Günther*, Physiologie der embryonalen Entwicklung. Im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 14, Teil 1. 1926. — ¹⁰ *Hoepke, H.*, Die Haut. In v. Möllendorff, Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. III, Teil 1. 1927. — ¹¹ *Hueck, W.*, Über das Mesenchym. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **66**, 330. 1920. — ¹² *Kaufmann, E.*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 7. u. 8. Aufl. 1922. — ¹³ *Korschelt, E.*, Regeneration und Transplantation. Bd. I. Regeneration. Berlin 1927. — ¹⁴ *Lüthy, F.*, Über angeborene Epitheleinschlüsse in Lymphknoten. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **250**, 37. 1924. — ¹⁵ *Marchand, F.*, Der Prozeß der Wundheilung. In Bergmann-Bruns, Deutsche Chirurgie. Stuttgart 1901. — ¹⁶ *Marchand, F.*, Die örtlichen reaktiven Vorgänge. In Krehl-Marchand, Handbuch der Allgemeinen Pathologie. Bd. IV, I. Abt. 1924. — ¹⁷ *Marchand, F.*, Über die sog. „decidualen“ Geschwülste im Anschluß an die normale Geburt, Blasenmole und Extrauterin-schwangerschaft. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **1**. 1895. (Weitere Literatur über das Chorionepitheliom bei *Boestroem*.) — ¹⁸ *Meyer, Robert*, Zur Frage der heterotopen Epithelwucherung, insbesondere des Peritonealepithels und in den Ovarien. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **250**, 595. 1924. — ¹⁹ *Pinkus, Felix*, Die normale Anatomie der Haut. Im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. I, Teil 1. 1927. — ²⁰ *v. Recklinghausen*, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung. Stuttgart 1886. — ²¹ *Ribbert, Hugo*, Die Entstehung des Carcinoms. Bonn 1905. — ²² *Ribbert, Hugo*, Das Carcinom des Menschen. Bonn 1912. — ²³ *Ribbert, Hugo*, Die Geschwulstlehre. 2. Aufl. Bonn 1914. — ²⁴ *Rindfleisch, Eduard*, Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. Leipzig 1867—1869. — ²⁵ *Rindfleisch, Eduard*, Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. 6. Aufl. Leipzig 1886. — ²⁶ *Roessle, Robert*, Wachstum der Zellen und Organe, Hypertrophie und Atrophie. Im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 14, Teil 1. 1926. — ²⁷ *Schaffer, J.*, Das Epithelgewebe. Im Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. II, Teil 1. 1927. — ²⁸ *Sternberg, C.*, Die Lymphknoten. In

Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. I, Teil 1. 1926. — ²⁹ Stieve, H., Der Halsteil der menschlichen Gebärmutter, seine Veränderungen während der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbettes und ihre Bedeutung. Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. **11**, 291. 1927. — ³⁰ Stoeckenius, W., Die Lehre vom weichen Muttermal. Lubarsch-Joest, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **21**, Abt. 1. 1925. — ³¹ Stoeckenius, W., Über den geweblichen Aufbau des weichen Naevus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **255**. 1925. — ³² Stöhr, Lehrbuch der Histologie. 18. Aufl. 1919. — ³³ Thiersch, Der Epithelialkrebs, namentlich der Haut. Leipzig 1865. — ³⁴ Virchow, Rudolf, Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. 2. Aufl. 1862. — ³⁵ Virchow, Rudolf, Die Cellularpathologie. 4. Aufl. 1871. — ³⁶ Waldeyer, Die Entwicklung der Carcinome. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **41**. — ³⁷ Waldeyer, Die Entwicklung der Carcinome. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **55**, 67. 1872. — ³⁸ Wassermann, F., Die Fettorgane des Menschen. Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. B: Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikroskop. Anat. **3**, H. 2. 1926. — ³⁹ Winkler, Karl, Lymphgefäße. Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. II, S. 938. 1924. — ⁴⁰ Herzog, Über die Bedeutung der Gefäßwandzellen in der Pathologie. Klin. Wochenschr. **2**, S. 684 und 730. 1923.
