

(Aus dem Institut für experimentelle Biologie des Volkskommissariats
für Gesundheitswesen. Moskau.)

Eine bösartige Geschwulst beim Meerschweinchen.

**Zur vergleichenden Histologie und Cytologie der normalen und pathologischen
Nebenniere.**

Von
G. Roskin.

Mit 23 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 28. Oktober 1929.)

Inhaltsverzeichnis.

1. Einleitung und Fragestellung.
2. Methodik.
3. Die Geschwülste der Meerschweinchen.
4. Makroskopische und mikroskopische Beschreibung der Geschwulst des Meerschweinchen.
 - a) Allgemeine Beobachtungen.
 - b) Kern und Plasma.
 - c) Mitochondrien.
 - d) Glykogen.
 - e) Lipoide.
 - f) Der Golgische Apparat.
 - g) Die Methode *Baginskis*.
5. Überpflanzungsversuche.
6. Die normale Histologie der Nebenniere.
7. Vergleichende Beobachtungen.
8. Untersuchungsergebnisse.

Literaturverzeichnis.

1. Einleitung und Fragestellung.

Zufällig wurde bei einem Meerschweinchen unter der Bauchhaut eine walnußgroße Geschwulst von fester Konsistenz, außerdem noch erbsengroße Geschwülste am Halse und in der Leistengegend gefunden. Bei der Sektion des Meerschweinchen zeigte sich, daß einzelne kleine Geschwülste am Mesenterium und schließlich eine Geschwulst an der Niere vorhanden waren. Diese letztergenannte Geschwulst war etwas größer als die Niere, sie durchwucherte sie nicht und ließ sich leicht von ihr ablösen. Ihrer Lage nach ersetzte die auf der Niere befindliche Geschwulst gewissermaßen die Nebenniere.

Aus der Geschwulst wurden keimfreie kleine Stücke entnommen und 6 Meerschweinchen unter die Haut eingeführt, der übrige Teil des Materials wurde für die histologische Untersuchung benutzt.

Die vorliegende Arbeit hat den Zweck, eine möglichst vollständige histologische und cytologische Beschreibung der gefundenen Geschwulst zu geben. Auf Grund der bei einer vergleichenden cytologischen Analyse der Zellen unserer Geschwulst und entsprechender normaler Zellen gemachten Beobachtungen, bemühten wir uns, die charakteristischen morphologischen Veränderungen festzustellen, welche eine normale Zelle erleidet, wenn sie sich in eine bösartige verwandelt.

Wir fassen jedoch die normale Zelle und die Krebszelle nicht als zwei verschiedene ruhende plasmatische Systeme auf, sondern, unserer Ansicht nach ist die Zelle vielmehr ein sich unaufhörlich änderndes System. Diese wechselnde Beweglichkeit der Zelle tritt besonders klar bei den Krebszellen zutage infolge der Beschleunigung und Stärke der Zellvorgänge, was wiederum in der Vielgestaltigkeit der Veränderungen der einzelnen Zellorganoide der bösartigen Zelle zum Ausdruck gelangt. Schließlich ist die Krebszelle, nach unserer Ansicht, im wentslichen keine erkrankte Zelle, sondern eine Zelle, in welcher gewisse nicht umkehrbare Veränderungen vor sich gegangen sind, d. h. wir haben es mit einer gewissen neuen „biologischen Art“ der Zelle zu tun. Hierdurch verändert sich auch die Beurteilung und Erklärung der Strukturen in der Krebszelle und vor allem muß der Begriff einer „normalen“ Zellstruktur ein anderer sein, als bei einer Nichtkrebszelle. Wenn man sich nicht auf diesen Standpunkt stellt, so müßte man alle Zellstrukturen einer bösartigen Zelle als „krankhaft“, „degenerativ“ u. dgl. auffassen, während sich die Krebszelle in Wirklichkeit durch eine außerordentlich hohe biologische Kraft auszeichnet.

Es ist ferner von Wichtigkeit hervorzuheben, daß, obzwar die Krebszelle eine besondere biologische Art der Zellen bildet, d. h. sich den Grad und Art nach von der gewöhnlichen Zelle unterscheidet, dieses nicht bedeutet, daß alle histophysiologischen Erscheinungen nach einem besonderen Schema verlaufen. Wie aus dem weiteren ersichtlich, verhalten sich eine ganze Reihe ihrer Zellorganoide morphologisch ebenso, wie in einer Nichtkrebszelle. Dieser Umstand — das gleichzeitige Vorhandensein typischer und atypischer Strukturen in der Zelle — macht die Krebszelle für den Zellforscher besonders anziehend und zeigt bloß das Bestehen bestimmter Gegensätze in dem sich ständig verändernden Zellsystem, die in der Krebszelle mit besonderer Deutlichkeit zutage treten.

2. Methodik.

Die einzelnen Stückchen der Geschwulst wurden mit den Lösungen von *Zenker*, *Flemming*, *Bouin* und *Birch-Hirschfeld* fixiert. Die bemerkenswertesten Färbungsergebnisse hatten die Methoden: I. von *Ikeda* (alizyrinschwefelsaures Natron-

Toluidinblau), 2. Eisenhämatoxylin, 3. Färbung nach *Mallory*, 4. Färbung nach *Giemsa*, vorher Fixation nach *Birch-Hirschfeld* und nach *Helly*. Außerdem bediente ich mich der Methode der polychromen Färbung mit sauren Farben, die ich früher zur Untersuchung der Zellen des Hühnersarkoms benutzt habe (1927). Von den Imprägnierungsmethoden gaben diejenigen von *Ramon y Cajal* und von *Rio-Hortega* die deutlichsten Befunde; letztere Methode ergab sehr schön sichtbare mitochondrale und Kernstrukturen.

Auf Glykogen wurde mit Hilfe der Färbung nach *Best* untersucht. Zum Studium der Lipide wurden die Schnitte nach *Ciaccio* bearbeitet. Von den Reaktionen auf Adrenalin wurde die Methode von *Baginski* (1928) angewandt.

Fixation mit folgender Lösung im Laufe von 3—24 Stunden:

2% 30 ccm

1,25% 20 ccm.

Ammoniak 7—8 Tropfen.

Danach Einbetten in Paraffin; das Adrenalin gibt einen schwarzen Niederschlag, der in den Schnitten deutlich zu sehen ist.

3. Die Geschwülste der Meerschweinchen.

Die Geschwülste der Meerschweinchen sind offenbar eine sehr seltene Erscheinung. *H. Räßiger* schreibt in seinem Buch über die Meerschweinchen, daß er bei vielen tausend Sektionen von Meerschweinchen kein einziges Mal bösartige Neubildungen hätte feststellen können.

Lubarsch (1912) und danach *Kleinkuhnen* (1916) gaben Beschreibungen der von ihnen an Meerschweinchen beobachteten Sarkome. In einem Falle befand sich am Rücken eines Meerschweinchens eine große Geschwulst, die, wie die Sektion zeigte, zahlreiche nekrotische Bezirke enthielt. Die Geschwulst war tief in die Muskulatur eingedrungen und stellenweise mit der Wirbelsäule verwachsen. Die mikroskopische Untersuchung ergab das Bild eines typischen großzelligen, spindelförmigen Sarkoms mit zahlreichen kleinen nekrotischen Herden und Blutergüssen. In einzelnen Teilen der Geschwulst fanden sich Riesenzellen. Metastasen dieser Geschwulst wurden in der Milz gefunden.

In einem anderen Falle wurde ein spindelförmiges, riesenzelliges Sarkom gefunden, das Metastasen in der Lunge, der Leber, der Milz, den Lymphknoten, Nebennieren, Eierstöcken und der Gebärmutter gegeben hatte. Die Versuche, die beiden Geschwülste auf gesunde Meerschweinchen zu übertragen, erwiesen sich bis in die 6. Generation erfolgreich. Der mikroskopische Bau der bei der Überimpfung entstandenen Geschwülste war übereinstimmend mit dem der Ausgangsgeschwülste. Die überimpften Geschwülste zeigten eine Neigung zu hämorrhagischem Zerfall; ihr Umfang überstieg nicht die Größe einer Haselnuss. Bei Untersuchung der Geschwulst, die bei einem Meerschweinchen nach der 6. Überimpfung entstand, fand ich eine äußerst bemerkenswerte Erscheinung: im Bereich der entzündlichen Infiltration, die an der Impfstelle entstanden war, hatte das oberflächliche Epithel derbe Stränge gebildet, die eine große Ähnlichkeit mit Krebssträngen aufwiesen und eine große Anzahl sich teilender Zellen enthielten.

Außer dem Sarkom hat *Sternberg* (1906) bei Meerschweinchen noch zwei Fälle von adenoiden Gebilden in der Lunge beschrieben.

4. Makroskopische und mikroskopische Beschreibung der Geschwulst des Meerschweinchens.

a) Allgemeine Beobachtungen.

Hellgefärbte, feste Geschwulst mit zentralem Zerfall. Bei jungen Geschwülsten, 20—25 Tage nach der Überimpfung nur sehr wenig nekrotische Bezirke von geringem Umfange, ebenso bei jungen Geschwülsten keine Blutergüsse, verhältnismäßig reichlicher Blutgefäßgehalt.

Keine stark entwickelte Kapsel und nur stellenweise eine mehr oder weniger deutlich entwickelte oberflächliche bindegewebige Schicht sichtbar. Deutliche Neigung der Geschwulst zu infiltrierendem Wachstum.

Die Schnittpräparate der großen spontanen subcutanen Geschwulst ergaben ein Bild, das große Ähnlichkeit mit der Struktur der Rindenschicht der Nebenniere hatte (Abb. 1, 2); einen vollständig gleichartigen Bau hat der unmittelbar auf der Niere befindliche Knoten.

Die Frage der Hypernephrome, d. h. der nach dem Typus der normalen Nebenniere gebauten Geschwulst, ist äußerst schwierig und wurde wiederholt im Schrifttum erörtert. *Kostenko* (1911) führt bei Zusammenstellung der Ergebnisse der umfangreichen Literatur über diese Frage eine lange Reihe der nach Ansicht der verschiedenen Autoren für die Geschwülste der Nebenniere charakteristischen Merkmale an.

Solche Merkmale sind vor allem die Ähnlichkeit der Anordnung des Parenchyms der Geschwulst mit der Struktur der Nebennierenrinde und dementsprechend die Ähnlichkeit der Geschwulstzellen mit den Zellen der Nebennierenrinde und zuweilen auch denen der Markschicht; in atypischen Fällen kann eine Ähnlichkeit mit einer embryonalen Nebenniere vorhanden sein; ferner wird das häufige Vorkommen von Riesenzellen hervorgehoben. Die Zellen der Geschwulst müssen sehr reich an Fett sein; dieselben enthalten Glykogen; das in den Zellen der Geschwulst

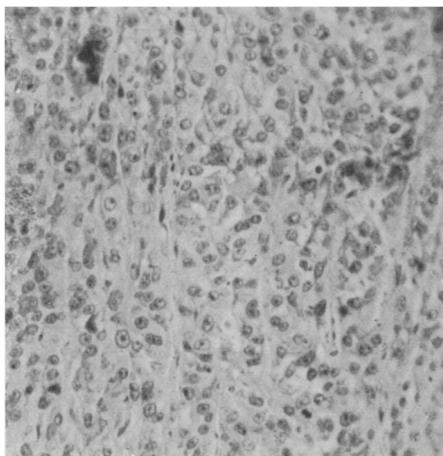


Abb. 1.

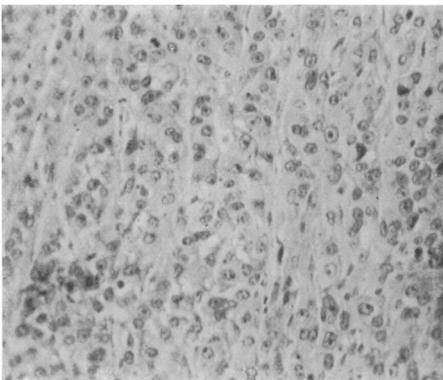


Abb. 2.

Abb. 1 und 2. Mikrophotogramme.
Zeiß Appochromat 8 mm Homal I.

vorkommende Pigment zeigt eine Ähnlichkeit mit der Pigmentation der Nebennierenzellen. Schließlich wird die Ähnlichkeit der gelblichen Färbung der Geschwulst mit der typischen Färbung der Rindenschicht der Nebenniere hervorgehoben.

Diesen Grundforderungen entspricht die von mir untersuchte Geschwulst vollkommen. Die anderen mehr oder weniger charakteristischen Merkmale der Hypernephroidome werden unten, bei gleichzeitiger Analyse der einzelnen Eigenschaften und der Zellstrukturen unserer Geschwulst besprochen werden.

b) Kern und Plasma.

Die Form der Zellen ist gewöhnlich oval, neben solchen Zellen finden sich jedoch auch vieleckige; nicht selten zeigen die Präparate Zellen mit pseudopodienähnlichen Fortsätzen; außerdem kommen gestreckte Zellen vor; im Ganzen muß eine gewisse Vielgestaltigkeit hervorgehoben werden, die sich in verschiedenem Maße nicht nur

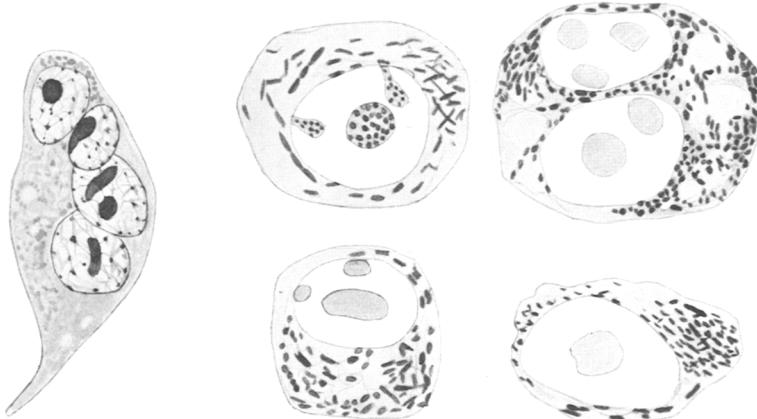


Abb. 3. Hämalauun.
Ob. 2, Ok. 8.

Abb. 4. Silberimprägnation nach *Rio-Hortega*.
Ob. 2, Ok. 18.

in den verschiedenen Generationen der Geschwulst, sondern auch in verschiedenen Abschnitten derselben zeigt. Die Kerne sind meistens rund oder etwas eiförmig; es kommen auch längliche, sowie verschiedenartig gekrümmte vor. Ein Vergleich der verhältnismäßig durchsichtigen und hell gefärbten Kerne der normalen Nebenniere mit den Kernen unserer Geschwulst zeigt ausgesprochene Übereinstimmung der farberischen Eigenschaften.

Manche Zellen zeigen Kerne, die 2—3, ja 5mal und noch mehr größer sind, auch kommen vereinzelt große 2—4kernige Zellen vor (Abb. 3).

c) Mitochondrien.

Die Mitochondrien in den Zellen unserer Geschwulst geben ein sehr verschiedenartiges Bild. Manche Zellen besitzen nur verhältnismäßig wenige, gleichmäßig über das ganze Plasma verteilte Mitochondrien. Typischer für unsere Geschwulst sind die Zellen, bei denen die Mitochondrien das Plasma dicht anfüllen, indem sie sich mehr oder weniger gleichmäßig über die ganze Zelle verteilen, oder in einem ihrer Teile anhäufen (Abb. 4, 5). In diesem Falle bilden die kornartigen und stäbchenartigen Formen die Hauptmasse. Neben Zellen, welche Mitochondrien in Gestalt kurzer Stäbchen besitzen, kann man Zellen mit Mitochondrien in Gestalt sehr langer Stäbchen finden, welche sich zuweilen mit Eisenhämatoxylin und nach der Methode

von *Ikeda* gleichmäßig färben, häufig jedoch das eigenartige Bild der Struktur der Mitochondrien geben (Abb. 6), welches man mit dem Bilde der Sporenbildung der Bakterien vergleichen kann. In diesen Fällen sind innerhalb der blaßgefärbten Mitochondrien 2—3—4 stark gefärbte Körner zu sehen. Äußerst kennzeichnend

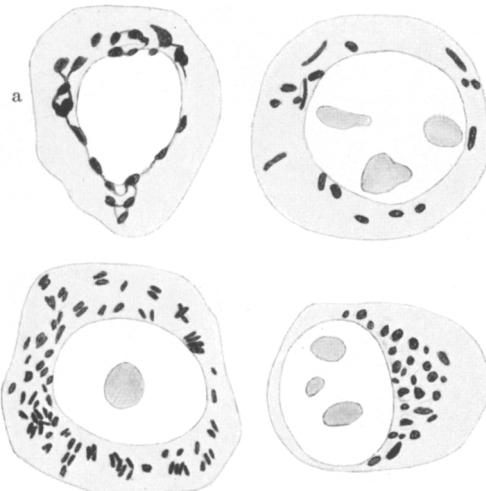


Abb. 5. Silberimprägnatio nach *Rio-Hortega*. Ob. 2, Ok. 18.

für unsere Geschwulst sind die Zellen mit stark angeschwollenen Mitochondrien. Diese hypertrophen Mitochondrien können die Form kleiner homogener Klümpchen annehmen (Abb. 7), oder aber es können neben den abgerundeten

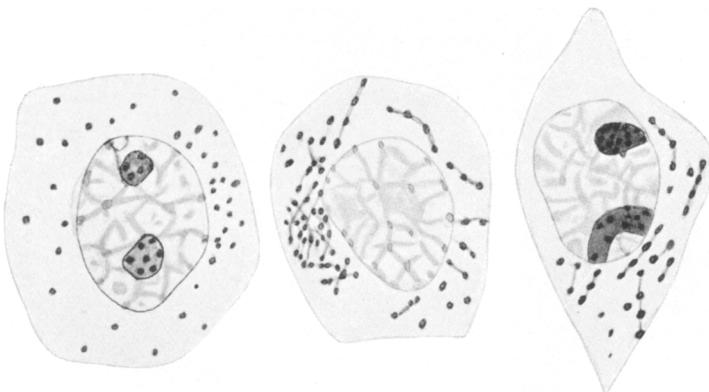


Abb. 6. Eisenhämatoxylin. Ob. 2, Ok. 18.

Klümpchen stäbchenartige Formen vorkommen. Häufig sieht man, daß einzelne Klümpchen gewissermaßen mit anderen zusammenkleben und Haufen von 4—6 Mitochondrien bilden (Abb. 5). Die Vergrößerung der Mitochondrien kann einen außerordentlichen Umfang erreichen und sie können nicht nur die Gestalt homogener abgerundeter Klümpchen annehmen, sondern in ihnen kann sich eine

eigenartige Differenzierung zeigen, wie auf der Abb. 7 zu sehen ist. Schließlich muß man noch auf das sehr eigenartige Bild hinweisen, welches entsteht, wenn die vergrößerten Mitochondrien sich miteinander verbinden und einen eigenartigen Kranz um den Kern bilden (Abb. 5a).

Diese Befunde wurden nur in den „normalen“ Krebszellen erhoben und fehlten völlig in den zerfallenden und absterbenden Zellen. Natürlich gibt es zwischen den normalen und zerfallenden Zellen allerlei Übergänge.

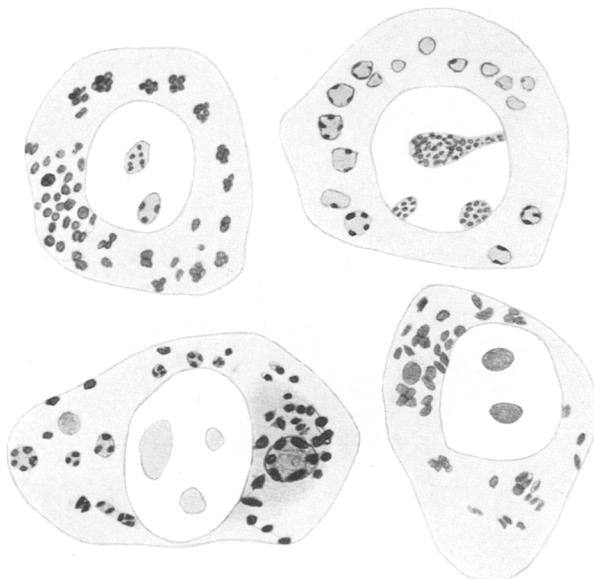


Abb. 7. Silberimprägnation nach *Rio-Hortega*. Ob. 2, Ok. 18.

d) Glykogen.

Nachweis des Glykogens nach *Best*. Einzelne Zellen mit Glykogenkörnern oder -Klümmpchen sind auf Abb. 9 wiedergegeben. Es kommt in Gestalt kleiner Körner im ganzen Leib der Zelle vor, jedoch sind die Körner meist in einzelnen Gruppen in verschiedenen Teilen der Zelle abgelagert, schließlich tritt das Glykogen auch als kompakte Masse und in der Nähe des Kernes auf. Dieser, in unserer Geschwulst verhältnismäßig selten vorkommende Befund ist nicht ohne Bedeutung. Eine ganze Reihe von Umständen wirkt augenscheinlich auf Häufigkeit und Größe der Glykogeneinschlüsse ein: das Alter der Geschwulst, die Lage des zur Untersuchung genommenen Stückes, das Entwicklungsstadium der Zelle. Immerhin aber findet sich Glykogen nur in einer verhältnismäßig geringen Anzahl von Zellen. Ein großer Teil der Zellen, und zwar besonders die keine Degenerationen aufweisenden, ist glykogenfrei. Die Glykogen enthaltenden Zellen kommen am häufigsten in der Nähe der nekrotischen Bezirke vor. Unsere Beobachtungen stimmen im Allgemeinen mit der Beobachtung von *Roussy* und *Gracium* überein.

Gracium faßt seine Untersuchungen über das Glykogen des *Jensenschen* Sarkoms in dem Sinne zusammen, daß die Anwesenheit von Glykogen in den Zellen dieser Geschwulst im allgemeinen eine Ausnahme bildet. Das Parenchym der wachsenden Geschwulst enthält in fast allen seinen Teilen kein Glykogen. Dagegen kommt

Glykogen in Zellen mit gestörtem Stoffwechsel vor, wie z. B. in den um die nekrotischen Herde gelagerten. Außerdem findet sich Glykogen „dans certains foyers de nécrose là, où il paraît se faire guérison locale. On le trouve encore, plus rarement, dans des cellules, qui ne présentent pas de lésions et dans les zones de prolifération active.“ Da, wo Glykogen vorkommt, wird es nicht nur in sarkomatösen Zellen, sondern auch in den Zellen des Bindegewebes und Leukocyten angetroffen, ein

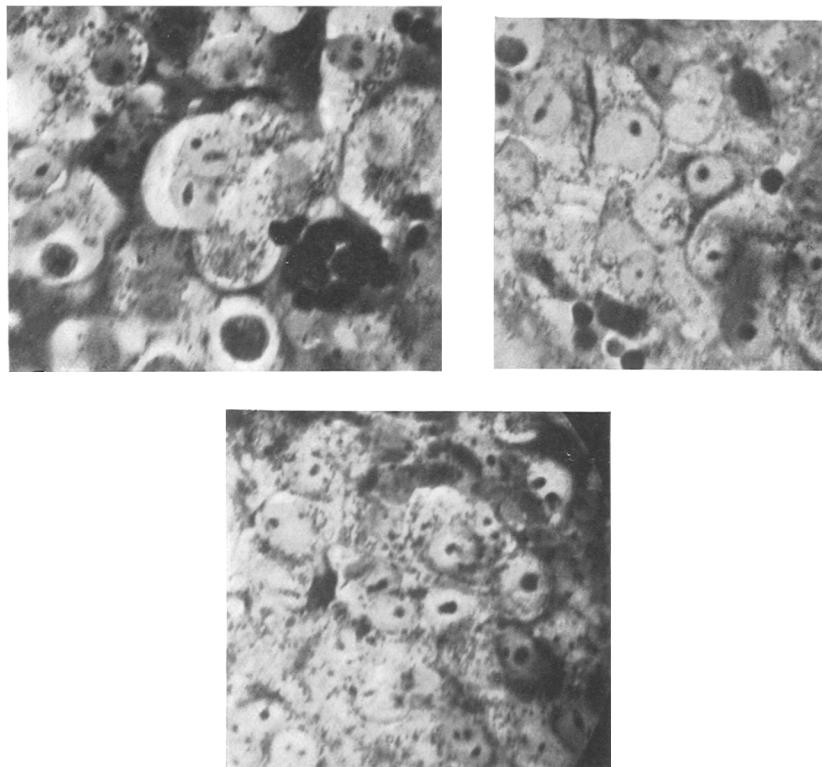


Abb. 8. Mikrophotogramm, Zeiß Apochromat 2, Homal III. Silberimprägnation nach Rio-Hortega.

Umstand, der nach Ansicht von *Gracium* beweist, daß diese Erscheinung eine allgemeine Zellreaktion auf bestimmte Bedingungen der Umgebung, die nicht mit dem bösartigen Wachstum zusammenhängen, darstellt.

Diese Arbeiten von *Roussy* und *Gracium*, wie auch unsere Beobachtungen, legen den Gedanken nahe, daß es vielleicht notwendig wäre, die Frage, wie weit die Angaben über das typische Vorkommen der Glykogenablagerungen in Hypernephroiden richtig sind und ob ihr Vorkommen auch in anderen Fällen mit der Lokalisation der Zelle, mit deren gestörten Stoffwechsel, mit den Erscheinungen des Alterns usw. zusammenhängen, einer neuen Durchsicht zu unterziehen.

Es muß noch hinzugefügt werden, daß diese Fragestellung nur die Glykogenablagerungen betrifft, jedoch die Frage der Anteilnahme des im Stoffwechsel der Zelle befindlichen Glykogens nicht entscheidet; schließlich ist es möglich,

daß manche Zwischenphasen der Bildung und des Zerfalls des Glykogens durch unsere Methodik sich nicht feststellen lassen.

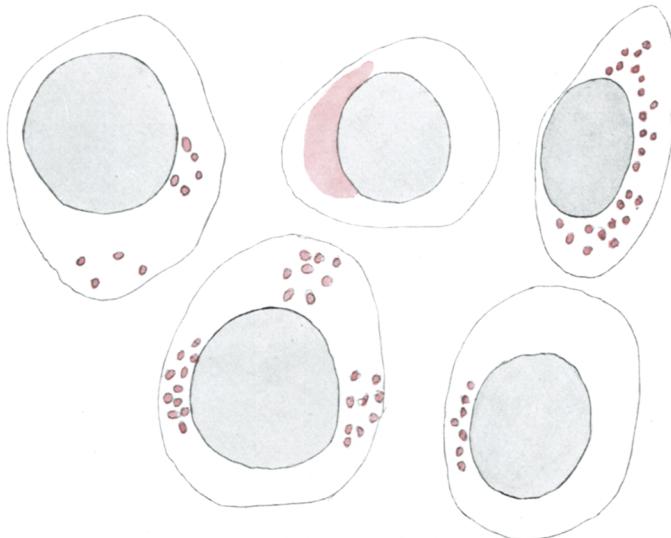


Abb. 9. Glykogenfärbung nach *Best.* Ob. 2, Ok. 18.

e) *Lipoide.*

Alle Zellen unserer Geschwulst sind außerordentlich reich an Lipoiden. Sie kommen in Gestalt sehr kleiner, im ganzen Leib verteilter Tröpfchen vor (Abb. 10),



Abb. 10. Sudan III in 50% Alk. Ob. 2, Ok. 18.

oder es finden sich außer den kleinen Tröpfchen auch größere, ebenfalls gleichmäßig in der ganzen Zelle verteilte. Ferner ist zu bemerken, daß die Lipoidtropfen zuweilen dicht an einer Seite des Kernes liegende Anhäufungen bilden können. Verhältnismäßig selten kommen Zellen mit wenig kleinen aber zahlreicheren großen Lipoidtropfen vor.

f) Der *Golgi-Apparat*.

Für das Studium des *Golgi*-Apparates unserer Geschwulstzellen erwies sich die Uran-Silber-Methode von *Ramon y Cajal* am geeignetsten, daher sind alle hier gebrachten Abbildungen mit dieser Methode angefertigte Präparaten gemacht. Die Abbildung zeigt den *Golgi*-Apparat in Form eines eng um den Kern gelagerten Kranzes, doch ist diese Form äußerst selten. Zu den seltenen Formen gehört auch der auf Abb. 11a dargestellte Apparat. Eine gewöhnlichere Form zeigt der Apparat

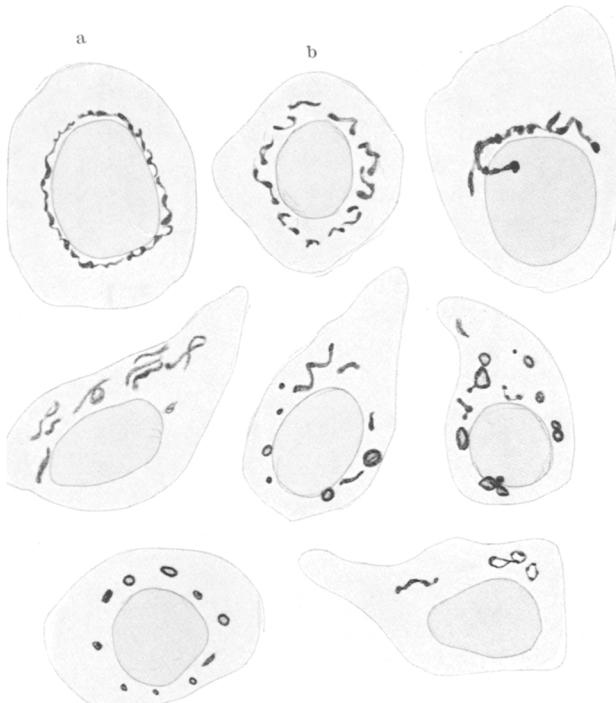


Abb. 11. Silberimprägnation nach *Ramon y Cajal*. Ob. 2, Ok. 18.

auf Abb. 11b in Gestalt eines zerrissenen „Kranzes“, wobei die einzelnen Teile des Kranzes nicht mehr eng dem Kern anliegen, sondern sich in einiger Entfernung von ihm befinden. Häufig kommen Zellen vor, bei denen die einzelnen Teile des zerfallenen „Kranzes“ von dem Kern abrücken und sich entweder an der einen Seite der Zelle oder in ihrem ganzen Plasma in Gestalt gekrümmter oder gedrehter Fäden verteilen. In der Mehrzahl der Zellen bildet der Apparat aber eine sich stark imprägnierende „Stränge“, Eine weitere Abart des *Golgischen* Apparates zeigt sich darin, daß neben seinen fadenartigen Teilen Granula vorkommen, welche entweder unabhängig voneinander oder miteinander verklebt sind (Abb. 11, 12, 13).

Neben diesen Zellen finden sich nicht weniger häufig solche, in denen die einzelnen Teile des *Golgischen* Apparates sich in verhältnismäßig große rundliche Körperchen mit einer sich stark imprägnierenden peripheren Schicht umgewandelt haben. Diese rundlichen Körperchen können in der Zelle gleichzeitig mit einzelnen gewundenen Fäden vorkommen.

g) Die Methode Baginski.

Von den Methoden, die darauf abzielten, die Zellen der sog. „Hypernephrome“ auch chemisch zu kennzeichnen, haben wir nur die von *Baginski* geprüft. Natürlich fiel sie hinsichtlich des Adrenalinmachweises, wie nicht anders zu erwarten, negativ aus; es fanden sich bemerkenswerte Zelleinschlüsse. Es zeigte nämlich eine Reihe von Zellen auf farblosem Grunde kleine schwarze Körner (Abb. 14, 15), die entweder im ganzen Leib verteilt, oder in einem Teil der Zelle, häufig in der Nähe

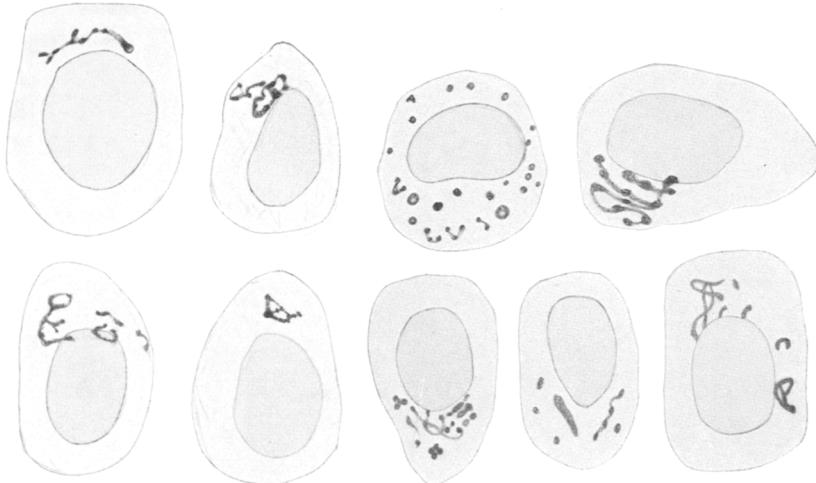


Abb. 12.

Abb. 12 und 13. Silberimprägnation nach *Ramon y Cajal*. Ob. 2, Ok. 18.

des Kernes, gehäuft waren. Häufig läßt sich beobachten, daß diese schwarzen Körner am Rande der Vakuolen liegen, wobei in einer Vakuole wandständig 4—5—6 solcher Körner gelagert sein können.

5. Überpflanzungsversuche.

Seit dem Oktober 1927, wo die oben beschriebene Geschwulst gefunden wurde, wurden Überimpfungen von einem Meerschweinchen auf das andere vorgenommen, so daß wir jetzt bereits die 19. Generation der Geschwulst haben. Alle Impfungen wurden durch Einführung sehr kleiner Stückchen unter die Haut ausgeführt. Nach Verlauf von 10 bis 15 Tagen ließ sich eine sehr kleine harte Geschwulst durchführen, die sich schnell vergrößerte und nach 30—45 Tagen die Größe einer Walnuß und mehr erreichte (Abb. 16). Um diese Zeit gingen die Meerschweinchen ein.

Für jede Reihe der Impfungen wurden 10—12 Meerschweinchen genommen. Der Hundertsatz der erfolgreichen Impfungen schwankte zwischen 40 und 90.

Unsere Geschwulst zeigt demnach gegenüber den von *Lubarsch* und *Kleinkuhnen* beschriebenen eine viel größere Überpflanzbarkeit, denn

die Sarkome jener Forscher verloren ihre Bösartigkeit allmählich, während unsere Geschwulst sich auch noch nach 19 Generationen ebenso gut entwickelt, einen hohen Hundertsatz der Überimpfbarkeit gibt und ebenso schnell zum Untergange der Meerschweinchen führt, wie bei den ersten Impfungen.

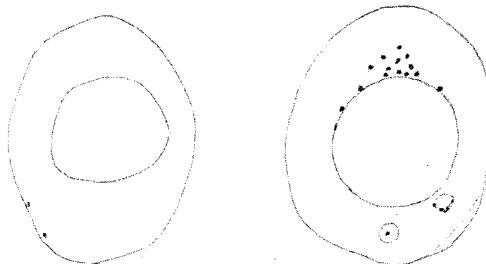


Abb. 14.

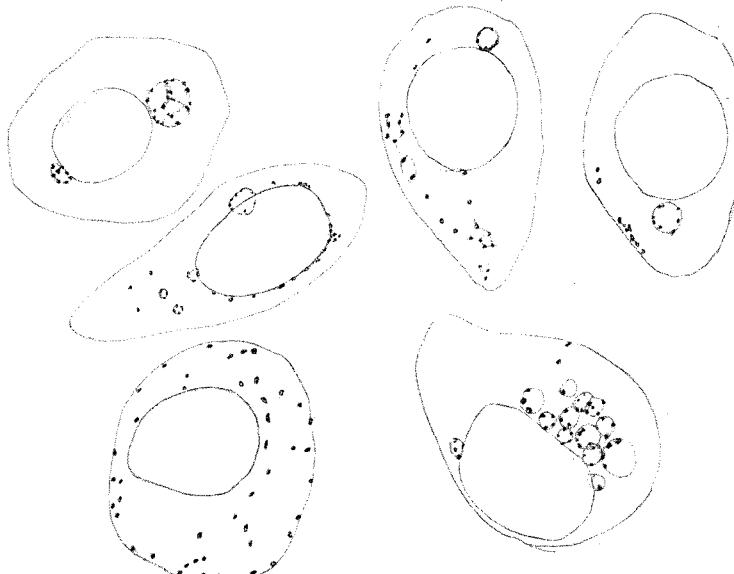


Abb. 15.

Abb. 14 und 15. Die Methode Baginski. Ob. 2, Ok. 18.

Es ist bemerkenswert, daß nach einer Reihe von Überimpfungen unsere Geschwulst den anfänglich so sehr an die Nebennierenrinde erinnernden Bau verlor, wie Abb. 17 und 18 ergeben, die den Bau der Geschwulst nach der 10. und 12. Passage, darstellen.

Es sei bei Gelegenheit daran erinnert, welche Ergebnisse die Überimpfung normaler Nebenniere hatte. Schmieden erhielt bei Überimpfung in die Niere äußerst eigenartige Gebilde, die in ihrem Bau an eine

Geschwulst erinnerten. *Lecnès* erhielt bei entsprechenden Versuchen kein Einheilen der transplantierten Stückchen, sondern Geschwülste von Hypernephromtypus. *Neuhäuser* beobachtete bei Überpflanzung in die Niere neugeborener Kaninchen Geschwülste, von denen er sagt, daß, wenn er solche beim Menschen angetroffen hätte, er sie für richtige bösartige Gebilde angesehen hätte.



Abb. 16.

6. Die normale Histologie der Nebenniere.

Für die Frage der Beziehungen unserer Geschwulst zur Nebenniere war ein Vergleich mit den feineren Bau der normalen Nebennierenzellen nötig.

Im Schrifttum sind ausführliche Zusammenstellungen der zahlreichen Arbeiten über die Histologie, Histophysiolgie und Cytologie der Nebenniere vorhanden. Eine der grundlegenden Arbeiten über die Nebenniere stammt von *Guyesse* (1901).

Dieser meint, daß die gebräuchliche Einteilung der Nebennierenrinde in 3 Schichten für die Meerschweinchennebenniere nicht ausreichend ist und die sog. Zona fasciculata noch in 2 Schichten teilt: eine aus Zellen mit spongiösem („schaumigem“) Plasma, welche *Guyesse* „spongicites“ nennt; diese Zellen bilden die „Couche spongieuse“; unter ihnen liegt die eigentliche Zona fasciculata. Somit erhält man nach *Guyesse* folgendes Schema des Aufbaues der Meerschweinchennebennierenrinde: „la couche glomerulaire, la couche spongieuse, la couche fasciculée (divisible elle même en deux parties, lorsque l'activité de la sécrétion est augmentée)

et la couche réticulée.“ Die erste Schicht, die Zona glomerulosa, welche direkt unter der bindegewebigen Kapsel liegt, ist außerordentlich dünn und besteht aus verhältnismäßig kleinen Zellen. *Guyesse* weist mit Recht auf die Stärke hin, mit der diese Zellen mit homogenem und dichtem Plasma die Farben aufnehmen.

Die nächste, verhältnismäßig breite Schicht, die Zona spongiosa, besteht aus großen, kubischen oder vieleckigen Zellen mit grobkörnigem Plasma. „Je ne pourrais mieux comparer ce protoplasma, qu'à une mousse très légère, a du blanc d'oeuf très battu,“ schreibt *Guyesse*.

Die dritte Schicht, die Zona fasciculata, besteht aus Zellen, die in Gestalt von Strängen oder Säulen gelagert sind und ein dichtes, leicht körniges Plasma besitzen; unter den Zellen, welche sich mit Eosin nur schwach färben, kommen noch andere vor, die Eosin stark annehmen. Bei Färbung mit Eisenhämatoxylin werden in diesen Zellen eigenartige schwarz gefärbte Körperchen sichtbar, welche *Guyesse* „Corps siderophiles“ nennt und auf deren Ähnlichkeit mit dem sog. Ergastoplasm er hinweist. „Ces corps,“ schreibt *Guyesse*, „se présentent dans le cas qui nous occupe sous la forme de lignes hérissées de ramifications, de masses disposées près du noyau, de disques plus clairs au centre.“ Diese „Corps siderophiles“ kommen,

wenn auch in sehr geringer Menge, auch in den Zellen der Zona glomerulosea vor; in der Zona spongiosa sind sie nicht enthalten, und ebensowenig in denen des Marks.

Die Zellen der 4. Schicht, Zona reticularis, sind nach den Angaben von *Guyesse*, den Zellen der dritten Schicht sehr ähnlich und unterscheiden sich von ihnen durch die Anwesenheit von Pigmentkörnern und ihre Verteilung: „au lieu de se présenter sous la forme de faisceaux, elles se présentent sous la forme de cordons pleins assez large coupés sous tous les angles.“

In den Zellen der 4. Schicht sind gleichfalls „Corps siderophils“ enthalten, jedoch sind sie von ganz anderer Gestalt und erscheinen als kleine Körner. In

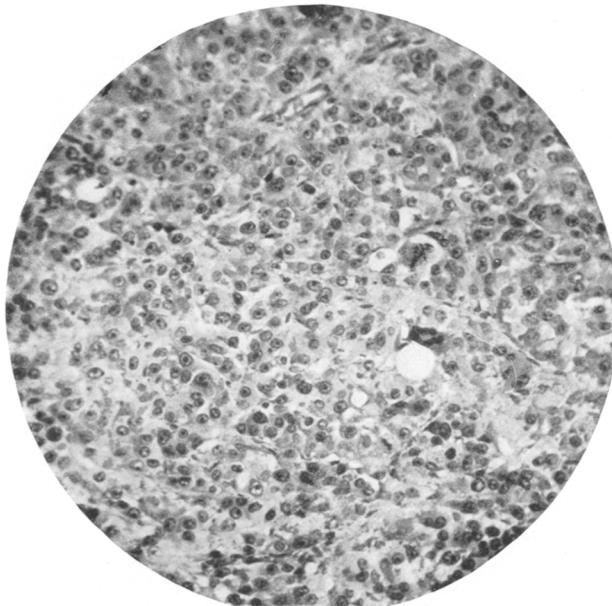


Abb. 17. Mikrophotogramm. Zeiß Apochromat 8, Homal I.

mit Magentarot-Indoigearmin gefärbten Präparaten finden sich nach *Guiesse* in vielen Zellen dieser Schicht rotgefärbte Knäuel „peltons d'ergastoplasme filamentueux“.

Das von *Guyesse* vorgeschlagene Schema des Aufbaues der Nebenniere, rief eine ganze Reihe von Entgegnungen hervor.

Ciaccio (1902) schreibt, daß die von *Guyesse* vorgeschlagene Einteilung in 4 Zonen nicht der Wirklichkeit entspricht, da die als besondere Schicht ausgesonderten Zellen sich in der ganzen Zona fasciculata verstreut vorfinden. *Ciaccio* schlägt eine Einteilung in folgende 3 Zonen vor: Zona externa, media und interna. Nach den Beobachtungen von *Minervini* (1904), der die Rindenschicht der Nebenniere an Nagern, Wiederkäuern, Hunden, Katzen und einigen anderen Tieren untersuchte, liegt kein genügend klarer Unterschied im histologischen Bau der 3 Zonen vor und die Verschiedenheit der Zellen besteht nur in ihrer äußeren Form, ihrer Größe und ihrer Lage; alle Zellen besitzen ein körniges Plasma von hellgelber Farbe mit in ihnen verstreuten kleinen Fetttröpfchen, welche sich als Kranz

um den Kern lagern, oder aber in einen Tropfen zusammenfließen können. Die Zellen der Zona reticularis enthalten Pigmentgranula.

Fuhrmann (1905) unterscheidet in der Rindenschicht der Meerschweinchen-nebenniere nur zwei Schichten: die äußere und innere. Zur äußeren Schicht rechnet er die Zona glomerulosa, die „Couche spongieuse“ und den äußeren Teil der „Couche

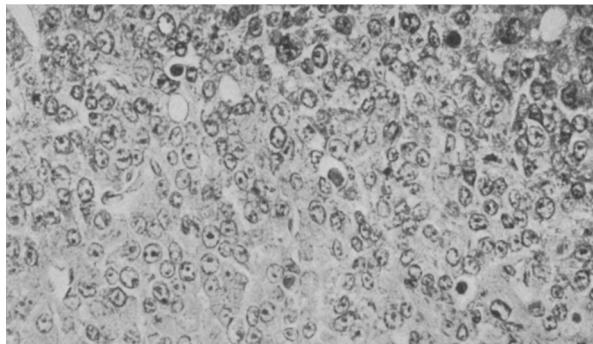
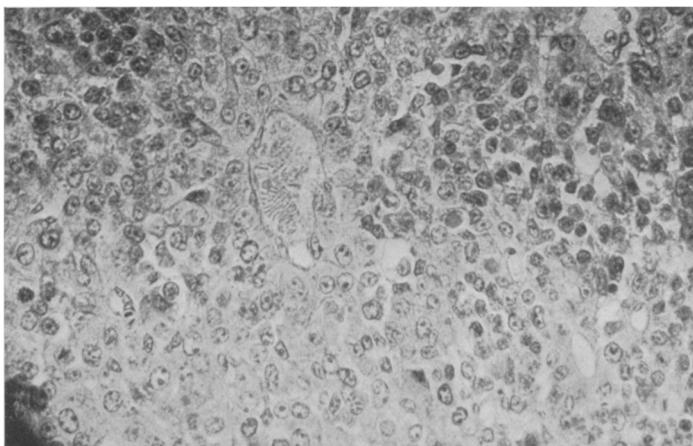


Abb. 18. Mikrophotogramm. Zeiß Apochromat 8, Homal I.

fasciculée“ mit dem Hinweise darauf, daß sie alle einander sehr ähnlich und eng miteinander verbunden sind. Zur inneren Schicht rechnet *Fuhrmann* den übrigen Teil der „Couche fasciculée“ und die Zona reticularis. Den Bau der Zellen der äußeren Schicht beschreibt *Fuhrmann* folgendermaßen: Das Plasma der äußeren Zellen ist homogen oder schwach vakuolisiert; bei den tiefer gelegenen Zellen nimmt die Vakuolisierung zu und erreicht ihren Höhepunkt in der sog. Schicht der Spongiocyten, wonach sie abermals abnimmt. Für *Fuhrmann* bedeutet der Ausdruck „Spongiocyten“ nur einen bestimmten physiologischen Zustand der Zellen, aber nicht eine besondere Art. Zwischen den Zellen der tiefsten Teile der äußeren Schicht liegen nach der Beschreibung *Fuhrmanns* Zellen, die sich durch ihren körnigen Bau unterscheiden. Diese gekörnten Zellen, „chromophile Körnchen“, zeigen keinerlei

Übergänge zu den Zellen der äußeren Schicht, sondern bilden eine besondere Art von Zellen. Die chromophilen Eigenschaften stimmen nach Ansicht dieses Forschers mit denen der Markschicht überein. Außer der chromophilen Körnelung der Zellen der inneren Schicht weist *Fuhrmann* auf die Anwesenheit von Pigmenttropfen und -klümpchen verschiedener Größe hin.

Dieses Pigment findet sich fast immer beim Menschen, dagegen sehr selten bei den Laboratoriumstieren mit Ausnahme des Meerschweinchens, bei dem es sehr häufig und in großen Mengen angetroffen wird und mit dem Alter und während der Schwangerschaft zunimmt.

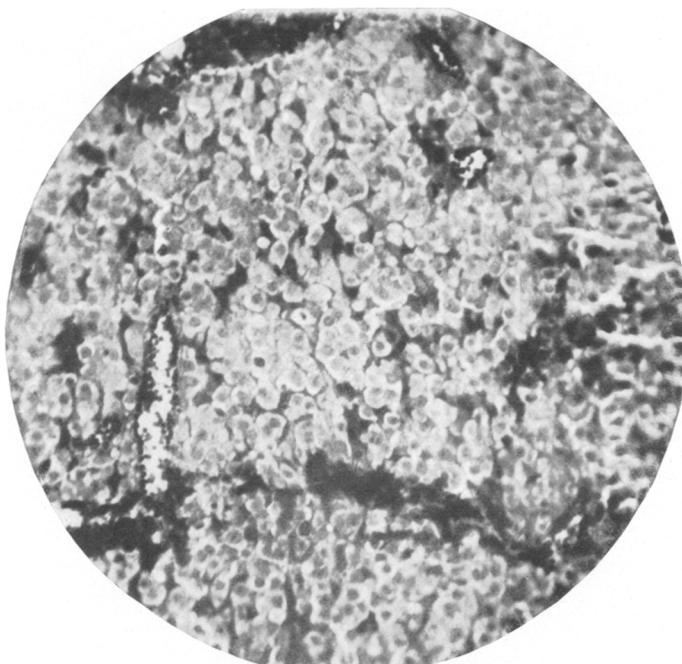


Abb. 19. Mikrophotogramm. Zeiß Apochromat 8, Homal I.

Unsere Beobachtungen über die Struktur der Nebennierenrinde haben keine entscheidenden Ergebnisse für eine endgültige Beurteilung der von den verschiedenen Untersuchern vorgeschlagenen Einteilungen gebracht. Ich glaube, daß diese Frage auf dem Wege rein histologischer Beobachtungen überhaupt nicht entschieden werden kann und daß nur die vergleichende embryologische Methode eine klare Entscheidung wird ergeben können. Immerhin hat sich das von *Guyesse* vorgeschlagene Strukturschema als das praktisch bequemste erwiesen. Ich bin jedoch vollkommen einverstanden mit *Fuhrmann*, daß die Spongiocyten keine besondere Zellart darstellen, sondern nur das Ergebnis rein funktioneller Veränderungen sind. Wenn man die Struktur unserer Geschwulst mit der der normalen Nebenniere vergleicht, kann man feststellen, daß ein

großer Teil der durch Überimpfung erhaltenen Geschwülste ihrer histologischen Struktur nach vollkommen mit dem Bau der Zona fasciculata übereinstimmt. Ein gewisser Teil der durch Überimpfung erhaltenen Geschwülste hatte jedoch keinen so kennzeichnenden Bau (Abb. 19): diese Geschwülste enthalten in großer Menge Zellen von retikulärem Typus, wodurch sie sich von der Zona fasciculata der normalen Nebenniere unterscheidet.

7. Vergleichende Beobachtungen.

Die Fragen der Mitochondrien, des Golgischen Apparates, der ergastoplasmatischen Einschlüsse in den Zellen der normalen Nebenniere wurden in den Arbeiten von *Mulon*, *Da Costa*, *Pilat*, *Kolmer* und *Ciaccio* behandelt.

Mulon wies die Anwesenheit von Mitochondrien in den Zellen der Zona glomerulosa nach, wo er in den Zellen kleine (2—4) stäbchenartige Mitochondrien beschreibt; in den Zellen der Zona fasciculata sind die Mitochondrien größer und zeichnen sich außerdem durch eine bedeutende Vielgestaltigkeit aus; hier können verkürzte oder geblähte Stäbchen vorkommen, die sich den sphärischen Formen nähern. *Da Costa* beschreibt Chondriosomen in den Zellen der Zona glomerulosa und in den Spongiocyten: „mitochondries sphériques très régulières.“ Er bestätigt die Ansicht *Mulons* nicht, welcher in den Zellen der Zona glomerulosa stäbchenartige Formen der Mitochondrien sah: „bien que j'aie pu rencontrer quelques chondriocites courts.“ Dieser Widerspruch zwischen den Angaben von *Mulon* und *Da Costa* ist tatsächlich nur ein scheinbarer, da unsere Untersuchungen der Mitochondrien der normalen Nebenniere mit Bestimmtheit zeigen, daß die Veränderungen ihrer Form in bedeutendem Maße funktioneller Art sind.

Vergleicht man die Mitochondrien der entsprechenden Zellen der normalen Nebenniere mit denen unserer Geschwulst, so kann man eine ganze Reihe charakteristischer Unterschiede feststellen. Vor allem kann man auf eine gewisse Vergrößerung der Anzahl der Mitochondrien hinweisen, die in einigen Fällen das ganze Plasma der Zellen vollständig ausfüllen können. Eine so bedeutende Vermehrung der Mitochondrien ist jedoch nur in vereinzelten Zellen zu finden. Viel charakteristischer für die Mitochondrien der Geschwulstzellen ist ihre ausgesprochene Vielgestaltigkeit, die durch ihre Fähigkeit zusammenzufließen und wunderliche, in einzelnen Fällen den Golgischen Apparat nachahmende Formen anzunehmen, noch vermehrt wird.

Die Form der einzelnen Mitochondrien kann ihre Regelmäßigkeit verlieren. Sehr charakteristisch für die Mitochondrien der Geschwulstzellen ist ihre deutliche Vergrößerung, was den Eindruck hervorruft, als wenn sie gequollen wären und verhältnismäßig große eiförmige Körperchen bildeten, die nur entfernt an die typischen Mitochondrien normaler Zellen erinnern. Innerhalb solcher gequollener Mitochondrien kann man einzelne, sich stärker färbende, an Rand angeordnete Körner finden. Lange fadenförmige mit Eisenhämatoxylin sich schwach färbende, jedoch große, sich stark färbende Körner enthaltende Mitochondrien,

sind gleichfalls sehr charakteristisch für die Zellen unserer Geschwulst. Sie unterscheiden sich also sehr bedeutend von denen der normalen Nebennierenzellen.

Pilat (1912) beschrieb den *Golgischen Apparat* in den Zellen der Nebenniere des Meerschweinchens und einer Reihe anderer Tiere. In diesen Zellen liegt der *Golgische Apparat* unmittelbar neben dem Kern; er kann die Form gut sichtbarer eiförmiger oder runder Knäuel annehmen, zuweilen zeigt er eine weniger ausgesprochene Form mit abgezweigten Fäden und häufig Kappen- oder Asternformen, „die von einem Faden gebildet werden.“

Kolmer gibt in seiner Arbeit genaue Abbildungen des *Golgischen Apparates* der Glomerulosazellen, wo der Apparat um den Kern in Gestalt sehr typischer Gebilde angeordnet ist und häufig die charakteristische Form dünner Ringe, Kränze oder Kerne umgebenden Halbringe annimmt.

Der Vergleich des *Golgi-Apparates* normaler Nebennierenzellen mit den in unseren Geschwulstzellen, zeigt folgende Unterschiede. In den Geschwulstzellen nimmt er keine irgendwie bestimmte Stelle in der Zelle ein; seine einzelnen Teile sind größer und dicker. Er zerfällt in einzelne Teile, die sich in verschiedenen Gegenden der Zelle in Form kleiner Knäuel, oder auch einzelner gewundener Fäden lagern und offenbar die Fähigkeit haben, ihrerseits abermals in noch kleinere Teile zu zerfallen. Diese Zerbröcklung des Apparates ist äußerst charakteristisch für eine bösartige Zelle überhaupt.

Die Frage der sog. „*Corps siderophils*“ wurde im Schrifttum wiederholt behandelt.

Die Hypothese der ergastoplasmatischen Natur der „*Corps siderophils*“ wurde von *Bernhard* und *Bigart*, *Ciaccio*, *Oppenheimer* und *Loeper*, *Marrassini* anerkannt, während andere Forscher, wie *Diamaré*, *Bardier* und *Bonne*, *Delamaré* der Ansicht sind, daß wir es im vorliegenden Falle mit einem durch schlechte Fixation hervorgerufenen Kunstprodukt zu tun haben.

Da Costa beurteilt diese Bildungen anders: „Je ne crois pas, que ce soient des formations réelles, de vrais corpuscules.“ Er meint, daß man sie nicht mit den typischen ergastoplasmatischen Bildungen vergleichen kann. Er sagt, daß die Untersuchung seiner mit Eisenhämatoxylin gefärbten Präparate zeige, daß diese Gebilde die Folge dieser Färbung sind, wodurch sich stark gefärbte Scheiben, oder große alveolare oder netzartige plasmatische Massen ergeben, die sich infolge schlechter Fixation gebildet haben, wobei eine ganze Reihe von Übergangsstufen von solchen Gebilden zu noch verschwommeneren und diffuseren Formen zu beobachten ist. Bei dem Meerschweinchen beschreibt *Da Costa* einige Spongicyten, deren Plasma sich vollständig und stark mit Eisenhämatoxylin färbt und zwar besonders deutlich die Knoten des Protoplasmanetzes, das Bild schwarzer, gezahnter Massen ergeben. Außer den „*Corps siderophils*“ können die siderophilen Eigenschaften nach *Da Costa* überhaupt dem ganzen Plasma einiger Zellen eigentlichlich sein; diese Erscheinung hängt jedoch nach Ansicht dieses Forschers davon ab, daß wir

in diesen Zellen große Anhäufungen von Mitochondrien haben, die bei ungenügenden Vergrößerungen als einheitliche Massen erscheinen.

In seiner neuen Arbeit spricht sich *Kolmer* ebenfalls gegen die ergastoplasmatische Natur der „Corps siderophils“ aus; er sagt: „Das verhältnismäßig seltene Vorkommen der sog. „Corps siderophils“ scheint mir den von einigen Untersuchern betonten Annahmen zu widersprechen, daß man es hier mit besonderen Differenzierungen des Protoplasmas in der Art eines „höheren“ Protoplasmas nach *Prenants* Ergastoplasmahypothese zu tun hätte. Ich glaube vielmehr in ihnen nichts anderes als den Ausdruck einer besonderen Anhäufung bestimmter Lipoide zu sehen, deren teilweise Fällung bei Lösung anderer Lipoide, während die verschiedenen technischen Maßnahmen diese Formen hervorbringen.“

Auf Grund unserer Beobachtungen können wir uns weder der Ansicht von *Da Costa*, daß es überhaupt keine sog. „Corps siderophils“ als selbständige und besondere Zelleinschlüsse gibt, noch der Ansicht *Kolmers*,

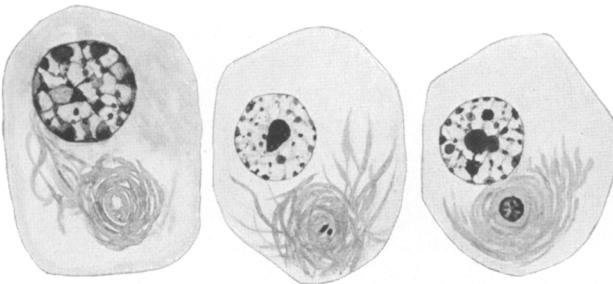


Abb. 20. Alizarin-Toluidinblau nach *Ikeda*. Ob. 2, Ok. 12.

daß wir es im vorliegenden Fall mit Anhäufungen lipoider, das Bild von Zellorganoiden vortäuschenden Stoffe zu tun haben, anschließen.

An unseren Präparaten finden wir in normalen Zellen der Nebenniere (Zona fasciculata) höchst eigenartige, bei den verschiedenartigsten Fixationen und Färbungen deutlich sichtbare Gebilde, wie sie auf Abb. 20 zu sehen sind. Diese Gebilde haben am häufigsten die Form von Knäueln sich verwickelnder Plasmafäden, häufig scheint der innere Teil des Knäuels eine einheitliche Plasmamasse zu sein. Einzelne Plasmastränge können sich ungeordnet vom Grundknäuel abzweigen und gewissermaßen den Kern umschließen. Diese eigenartigen Plasmagebilde färben sich mit Eisenhämatoxylin stärker als der übrige Zelleib und sind hierdurch auf den nach dieser Methode gefärbten Präparaten deutlicher sichtbar. Noch deutlicher treten diese Gebilde bei Färbung nach *Ikeda* (Alizarin-Toluidinblau) hervor, wo sie sich auf dem Grundton des Plasma durch ihre stärkere rote Farbe abzeichnen.

Innerhalb des Plasmaknäuels können ein, zwei oder auch mehrere sich mit Eisenhämatoxylin tief schwarz, oder nach *Ikeda* blau färbende Körner vorkommen. Außer den Körnern können innerhalb des Plasmaknäuels kleine runde Körperchen angetroffen werden, die sich ebenso stark mit Eisenhämatoxylin und nach *Ikeda* färben. Diese Plasmaknäuel

haben natürlich nichts mit den schlecht differenzierten Anhäufungen von Mitochondrien (*Da Costa*), noch auch mit den Anhäufungen lipoider Stoffe (*Kolmer*) gemein, sondern sind ganz deutlich differenzierte intracelluläre Gebilde. Diese Schlußfolgerung führt uns scheinbar wieder zum Problem der ergastoplasmatischen Natur der „*Corps siderophils*“ zurück. Ohne hier genauer auf die ganze Frage des sog. Ergastoplasma einzugehen, da wir dieselbe in einer früheren Arbeit (1925) behandelt haben, müssen wir doch darauf hinweisen, daß das Problem des Ergastoplasma in der alten Form von *Prenant* zur Zeit nur als scheinbares Problem anzusehen ist. Da eine weitere Mikroanalyse in

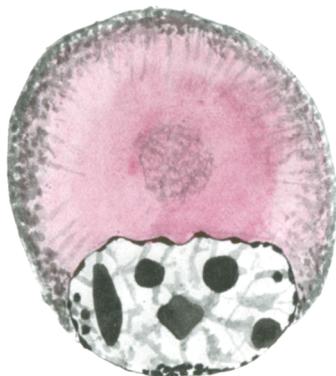


Abb. 21.

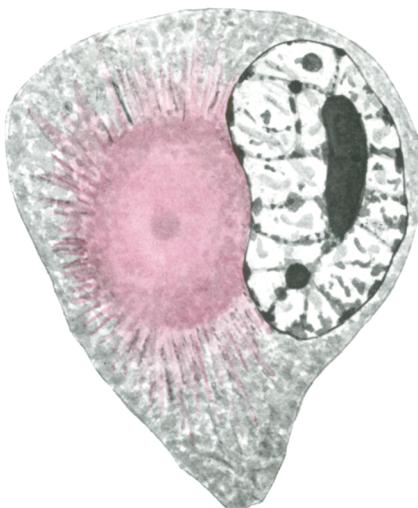
Abb. 21 und 22. Nach *Giemsa*. Ob. 2, Ok. 18.

Abb. 22.

der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt wurde, kann man nur die „morphocytologische Individualität“ der Plasmaknäuel feststellen, die sich morphologisch auf keinerlei andere elementare Zellorganoide zurückführen läßt.

Zum Schluß kann man noch darauf hinweisen, daß die Abbildungen von *Da Costa*, auf Grund derer er die Wirklichkeit der „*Corps siderophils*“ verneint, nichts mit den Plasmaknäueln gemein haben, welche auf der Abbildung von *Guyesse* wiedergegeben sind, obgleich diese vielleicht nicht genügend deutlich sind.

Wenn man dagegen die Zellen der normalen Nebennieren mit den Zellen unserer Geschwulst vergleicht, so kann man mit genügender Bestimmtheit feststellen, daß sich Plasmaknäuel der „*Corps siderophils*“ in den Zellen der Geschwulst nicht vorfinden. Dieser Umstand weist darauf hin, daß wir es im gegebenen Falle mit einem nicht unbedingt für das Leben der Nebennierenzelle nötigen Organoid zu tun haben, das aus dem Zellsystem „ausfallen“ kann, d. h. daß man mit großer

Wahrscheinlichkeit annehmen kann, daß die sog. „Corps siderophils“, obgleich sie „morphologisch individualisiert“ sind, doch wohl funktionelle Gebilde darstellen.

Endlich möchte ich noch auf eine cytologische Erscheinung in den Zellen unserer Geschwulst hinweisen.

Abb. 21, 22, 23 zeigen die nach der „feuchten“ Methode von *Giemsa* gefärbten Zellen. Auf den nach dieser Methode bearbeiteten Präparaten färben sich die sog. Sphären rot. Die Zellen der Nebenniere wurden schon lange von einer Reihe von Forschern als bequemes Objekt für das Studium des Zentralapparates bezeichnet. *Kolmer* gab in seiner Arbeit eine Reihe von Abbildungen der Struktur dieses Apparates

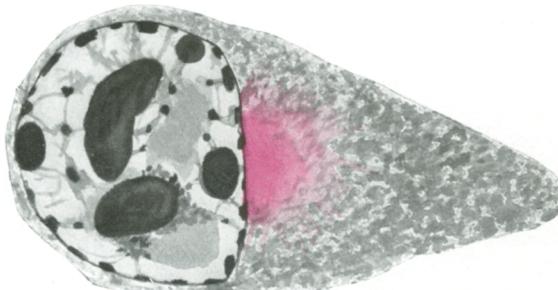


Abb. 23. Nach *Giemsa*. Ob. 2, Ok. 18.

in den Zellen der Nebenniere verschiedener Tiere, darunter auch des Meerschweinchens.

Vergleicht man unsere Beobachtungen an normalen Nebennierenzellen, sowie die Angaben *Kolmers* mit dem Bau des Zentralapparates, welche in den Geschwulstzellen gefunden wurde, so kann man feststellen, daß wir eine äußerst starke Entwicklung dieses Apparates in den Geschwulstzellen finden, so daß die Sphäre zuweilen fast den ganzen Zellleib einnimmt (Abb. 21, 22); neben solchen Zellen mit Riesensphären finden sich jedoch andere mit einer zwar vergrößerten, aber in viel geringerem Maße vergrößerten Sphäre (Abb. 23). Eine derartige Vergrößerung der Sphären ist im allgemeinen für die Zellen unserer Geschwulst typisch und bildet eine der oben genannten cytomorphologischen Erscheinungen, welche mit der Veränderung der normalen Zelle in eine Zelle einer bösartigen Geschwulst zusammenhängen.

8. Untersuchungsergebnisse.

Überblicken wir alle unsere Befunde, so müssen wir feststellen, daß „spezifische“ Unterschiede zwischen normalen Nebennierenzellen und unseren Geschwulstzellen nicht gefunden wurden.

Vielmehr zeigte sich, daß an einer Krebszelle beobachtete Merkmale auch bei den *verschiedensten* pathologischen Zellzuständen vorkommen.

Das bezieht sich auf den Kern, die Mitochondrien, den *Golgischen Apparat* usw. Sogar die für die Krebszellen sehr charakteristischen Riesenzenrosphären können in absterbenden Kulturen normaler Fibroblasten (*Lewis*), sowie in den Kulturen von Mesenchymzellen (*A. Fischer*) beobachtet werden; in Klastmatocyten wurden sie von *Maximow* beschrieben; in Plasmazellen hat sie *Ramon y Cajal* gefunden.

Wenn man somit die bösartige Zelle cytologisch charakterisieren will, so kann das nicht auf Grund eines besonderen Merkmals geschehen, sondern nur auf Grund eines Systems von Merkmalen: wir haben es hier mit einem verwickelten *Symptomenkomplex* zu tun. Das Wichtigste in der Charakteristik der Krebszelle ist jedoch, daß sie keine kranke oder degenerierende Zelle ist, sondern eine biologisch außerordentlich gesunde, aktive und zu starker Vermehrung befähigte Zelle. Eine Zelle, die diese Eigenschaften besitzt, kann nicht als kranke Zelle angesehen werden. Die Krebszelle ist nicht eine pathologisch, sondern eine biologisch veränderte Zelle. Wenn man das anerkennt, so muß man alle intracellulären Strukturen der Krebszelle als nur äußerlich an entsprechende Strukturen pathologischer Zellen erinnernd betrachten. Diese Zellstrukturen, die in anderen Fällen Anzeichen einer Zellerkrankung der Zellen sind, zeigen in der Krebszelle einerseits nur den funktionellen Umbau der Zelle an, infolgedessen ein Teil der intracellulären Organoide zu eigenartigen „Appendixen“ wird, und hängen andererseits von der Unterbrechung der alten Beziehungen der Zelle zum Organismus als ganzes ab.

Wollten wir jedoch die Ergebnisse der Beobachtungen an der Krebszelle formulieren, so müßten wir sagen, daß die Krebszelle cytologisch dadurch gekennzeichnet wird, daß sie *scheinbar* pathologische Strukturen besitzt, obgleich sie biologisch eine vollkommen gesunde Zelle ist.

Das Bild der bösartigen Zelle wird durch die zahlreichen Zerfalls- und Absterbevorgänge, an denen jede Geschwulst reich ist, verwickelt. Leider ist die Frage der Pathologie der Krebszelle selbst noch allzu wenig durchgearbeitet.

Schrifttum.

Arnold: Ein Beitrag zu dem feineren Studium und dem Chemismus der Nebennieren. *Virchows Arch.* **35** (1866). — *Askanazy*: Kommen in den Zellkomplexen der Nebennierenrinde drüsennartige Lumina vor? *Berl. klin. Wschr.* **1908**. — *Böhm*: *Frankf. Z. Path.* **22** (1920). — *Ciaccio*: Sur la fine structure et sur les fonctions des capsules surrénales des vertébrés. *Arch. ital. Biol.* **43** (1905). — Sui Processi secretori della corrente surrenale. *Anat. Anz.* **28** (1906). — *Da Costa*: Sur l'histophysiologie des glandes surrénales. *Archives de Biol.* **28**. — Sur la signification des corps siderophiles de Guyesse chez les cellules cortico-surrénales. *Anat. Anz.* **1907**. — *Da Fano*: On Golgi-Apparatus of transplantable tumor cells. *Secent. Report of Imper.*

Cancer Research. Fund. 1921. — *Dostoiewsky*: Zur mikroskopischen Anatomie der Nebennieren. Arch. mikrosk. Anat. 27 (1886). — *Fischer-Wasels*: Allgemeine Geschwulstlehre. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 1927. — *Fuhrmann*: Der feinere Bau der Nebenniere des Meerschweinchens. Z. Zool. 1905. — *Gerlach*: Zur Histogenese der *Grawitzschen* Tumoren der Niere. Beitr. path. Anat. 1915. — *Gracium*: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. 18, No 1. — *Grynfeltt*: Note histologique sur la capsule surrénale des amphibiens. J. of Anat. 1904. — *Guyesse*: La capsule surrénale du cobaye. J. of Anat. 37 (1901). — *Hett*: Ein Beitrag zur Histogenese der menschlichen Nebenniere. Z. mikrosk.-anat. Forsch. 1925. — *Holmgren*: Über die Saftkanälchen der Leberzellen und der Epithelzellen der Nebenniere. Anat. Anz. 1903. — Weitere Mitteilungen über die Trophospongienkanälchen der Nebenniere vom Igel. Anat. Anz. 1903. — *Ipsen*: Untersuchungen über die *Grawitzschen* Geschwülste. Beitr. path. Anat. 1912. — *Kleinkuhnen*: Über spontane und Impfsarkome beim Meerschweinchen. Inaug.-Diss. Hannover 1916. Zit. nach *Raebiger*. — *Kolmer*: Über einige durch *Ramon y Cajals* Uran-Silbermethode darstellbare Strukturen und deren Bedeutung. Anat. Anz. 48 (1916). — Zur Histologie der Nebenniere. Phys. Zbl. 1914. — Zur vergleichenden Histologie, Cytologie und Entwicklungsgeschichte der Säugernebenniere. Arch. mikrosk. Anat. 1918. — *Kostenko*: Zur Kenntnis der Hyperenphrome. Dtsch. Z. Chir. 1911. — *Lubarsch*: Z. Krebsforschg 16. — Beiträge zur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Virchows Arch. 135. — *Ludford*: The-general and experimental cytology of cancer. J. roy. microsc. Soc. 1925. — *Minervini*: Des Capsules surrénales. J. de l'Anat. et. Physiol. 1904. — *Mühlmann*: Zur Histologie der Nebenniere. Virchows Arch. 1896. — *Mulon*: Note sur la constitution du corps allulaire des cellules dites spongieuse des capsules surrénales du cobaye et du chien. C. r. Soc. Biol. Paris 1900. — Apparato reticulare et mitochondries dans la surrénale du hirson. C. r. Soc. Biol. Paris 75. — Sur les Mitochondries de la surrénale substance corticale. C. r. Soc. Biol. Paris 1910. — Les Mitochondries surrénales. C. r. Soc. Biol. Paris 1910. — La méthodes des Mitochondries appliqué à la corticale surrénale du cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris 1910. — *Pilat*: Der intracelluläre Netzapparat in den Epithelzellen der Nebenniere. Arch. mikrosk. Anat. 1912. — *Plecnik*: Zur Histologie der Nebenniere des Menschen. Arch. mikrosk. Anat. 1902. — *Raebiger*: Das Meerschweinchen. 1923. — *Roskin*: Cytologie des Hühnersarkomes. Virchows Arch. 1927. — Die Drüsenzelle von Pteropoda. Z. Zellforschg 1925. — *Roussy* u. *Gracium*: Signification de la glycogenie du Sarcome de Jensen. C. r. Soc. Biol. Paris 1928. — *Steinke*: Untersuchungen zur vergleichenden Pathologie der Nebennierengeschwülste. Z. Path. 1910. — *Sternberg*: Verh. dtsch. path. Ges. 1903. Zit. nach *Raebiger*. — *Störk*: Zur Histogenese der *Grawitzschen* Nierengeschwülste. Beitr. path. Anat. 43 (1908). — *Vonwiller*: Beitr. path. Anat. 50 (1911). — *Wiesel*: Beiträge zur Anatomie und Entwicklung der menschlichen Nebenniere. Anat. H. 19 (1902).