

(Aus der Prosektur des Franz-Josef-Spitals in Wien  
[Vorstand: Prosektor Dr. F. Paul].)

## Über den Bau der Zellen bösartiger Gewächse.

Von

**B. Lipschütz.**

Mit 14 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 23. März 1931.)

### Inhalt.

1. Einleitung und Methodik der Untersuchung.
2. Der bisherige Stand der Lehre vom Bau der Geschwulstzelle.
3. Der morphologische Umbau der Körperzelle zur Geschwulstzelle:
  - a) Die Veränderungen im Cytoplasma:
    - $\alpha$ ) die „Plastinreaktion“.
    - $\beta$ ) der Stegosomennachweis.
  - b) Das Verhalten des Archoplasmas.
  - c) Das Verhalten des Zellkernes.
4. Die Struktur der Geschwulstzelle:
  - a) der Arbeitszelle.
  - b) der Teilungszelle:
    - $\alpha$ ) bei amitotischer Teilung;
    - $\beta$ ) bei mitotischer Teilung.

Die Einordnung der Stegosomen in die Mitose.
5. Anhang: Die strukturelle Abtrennung von Geschwulst- und Plasmazellen.
6. Literatur.

### 1. Einleitung und Methodik der Untersuchung.

In einer größeren Reihe von Mitteilungen, die in den letzten drei Jahren erschienen sind, habe ich die Ergebnisse meiner an einem umfangreichen, menschlichen und tierischen Geschwulstmaterial ausgeführten cytologischen Untersuchungen veröffentlicht. Nachdem letztere nunmehr einen gewissen Abschluß gefunden haben, erscheint es angebracht, eine zusammenfassende Darstellung dieser schwierigen und wichtigen Frage zu geben, die als Grundlage für eine später vorzunehmende Auswertung der Befunde dienen soll.

Da das Geschwulstproblem vorwiegend ein Zellproblem ist, verlegte ich den Schwerpunkt meiner Untersuchungen auf die Erforschung der Einzelzelle und richtete das Bestreben vorliegender Arbeit darauf hin, Einblick in den strukturellen Bau der Zellen, als Bausteine der Blastome, zu erlangen.

Da es sichergestellt ist, daß der biologische Charakter der Geschwulstzelle von dem der Körperzelle grundlegend verschieden ist, Morphologie und Funktion aber innig miteinander verknüpft sind, mußte es von Interesse sein nachzuforschen, *ob dem Wechsel im biologischen Verhalten auch ein morphologisch ausdrückbares, somit ein formal-optisch faßbares Substrat zugrunde liegt.*

Dieser Gedankengang ist übrigens nicht neu, da man von jeher bestrebt war, für die Geschwulstzelle ein charakteristisches morphologisches Stigma aufzufinden, von der zweifellos richtigen Vorstellung ausgehend, daß namentlich die optische Wahrnehmung die Grundlage jeder naturwissenschaftlichen Beobachtung abgeben müsse. Ich komme auf diese älteren Bestrebungen später zurück.

Den Ausgangspunkt meiner Arbeit bildeten Untersuchungen über die Cytologie des *Hühnersarkoms*. Die Anregung hierzu hatte ich gefunden in der Filtrierbarkeit der Rousagens und in der in jahrelangen Untersuchungen gewonnenen Überzeugung von den *gesetzmäßigen Beziehungen, die zwischen filtrierbaren Virusarten und der Ausbildung gesetzmäßig festzustellender Zellveränderungen bestehen.*

Die Ergebnisse der Untersuchung des Hühnersarkoms gipfelten darin, daß die Zellen dieser Geschwulst einen gesetzmäßig bestimmten, morphologischen Umbau aufweisen und daß wir es bei ihr mit einer *Zell-erkrankung eigener Art* zu tun haben dürften.

Diese Erkenntnis regte mich dann an, der Frage des strukturellen Verhaltens der Geschwulstzellen auch bei anderen Gewächsen nachzugehen. Während in früheren Jahren eine mehr oder weniger scharfe Grenze zwischen Hühnersarkom und echten Säugetierblastomen gezogen worden war — *Teutschländer* hatte für jenes zum Zwecke der Abgrenzung den *Sarkosenbegriff* vorgeschlagen —, dürfen wir wohl heute in biologischer Hinsicht mit Recht weitgehende, verwandtschaftliche Beziehungen zwischen allen diesen Geschwülsten annehmen. Es sei, um ausführliche Schrifttumsangaben zu vermeiden, diesbezüglich auf das Referat von *Teutschländer*<sup>1</sup> verwiesen.

Es mußte somit die Frage erwogen werden: Sind die eigenartigen Zellbefunde beim Hühnersarkom bloß ein charakteristisches Merkmal dieser Geschwulst oder stellt, mit gewissen durch Tierart und Gewebssubstrat bedingten Abweichungen, die nachgewiesene Zellstruktur ein allgemeine Geltung beanspruchendes Kennzeichen nicht allein der Hühnersarkomzelle, sondern auch anderer und vielleicht sogar *aller* Geschwulstzellen dar? Im ersten Falle müßte man dem Hühnersarkom eine Sonderstellung zuerkennen, während es sich im zweiten um einen weitverbreiteten Zellvorgang handeln könnte, dem zweifellos große Bedeutung in der Geschwulstlehre zuzuschreiben wäre.

<sup>1</sup> *Teutschländer*: Z. Krebsforschg 20.

Wie aus meinen früheren Arbeiten hervorgeht, lassen sich in den Zellen von *Säugetiergewächsen* (Mäusesarkom, Mäusecarcinom, Mäusechondrom und Rattensarkom), unter günstigen Untersuchungsbedingungen, strukturelle Bilder nachweisen, die was die Beständigkeit ihres Vorkommens und die Regelmäßigkeit ihrer Ausbildung betrifft, jeden Vergleich mit den Befunden in den Geschwulstzellen des Hühnersarkoms aushalten.

In systematisch fortgesetzten Untersuchungen schien es weiterhin angezeigt, auch menschliche Gewächse heranzuziehen, um die Grundlagen für die Beantwortung der Frage zu gewinnen: *besitzt das nachgewiesene Strukturbild allgemeine Geltung für Geschwulstzellen?*

Schließlich habe ich es auch unternommen, in einem günstig gelegenen Fall eines *im Laboratorium* (von Herrn Dr. Schüller) erzeugten *Sarkoms der Ratte* der Frage des feineren Baues der Geschwulstzellen näherzutreten.

Die Ergebnisse, zu denen ich in allen diesen Untersuchungen gelangt bin, gestatten heute die *Annahme eines* mit geringen Abweichungen *grundsätzlich gleichartigen Baues der Geschwulstzellen nahezu sämtlicher bisher herangezogenen Blastome zu machen*, derart, daß man in der Lage ist, schlechtweg von einer „Strukturformel der Geschwulstzelle“ zu sprechen, was noch in den folgenden Ausführungen näher begründet werden soll.

Mußte aus naheliegenden Gründen eine restlose Durcharbeitung der Cytologie menschlicher und tierischer Geschwülste unterbleiben, so erschien es mir doch bei der Wichtigkeit der Befunde unumgänglich notwendig, ein großes, verschiedenen Blastomtypen angehörendes Material heranzuziehen. Denn es sollten, im Stadium des Materialsammelns, die die Struktur der Geschwulstzelle kennzeichnenden Merkmale immer wieder auf ihre Richtigkeit geprüft und gleichzeitig Aufschluß über die einzelnen Varianten der „Plastinreaktion“ erlangt werden. Nach mehrjähriger Arbeit glaube ich meinem wissenschaftlichen Verantwortungsgefühl genügend Rechnung getragen zu haben, wenn ich es nun unternehme, die Befunde zusammenfassend darzustellen. Die Neuheit letzterer, die in vielerlei Hinsicht bestehenden Widersprüche zwischen den Ergebnissen meiner Untersuchungen und den zahlreichen bisher allseits — seit *Virchow* — über den Bau der Geschwulstzellen geteilten Anschauungen, vor allem aber die Aussicht durch meine Arbeiten eine exakte mikroskopische Grundlage für die wissenschaftliche Krebsforschung zu gewinnen, alle diese Umstände machen eine ausführliche und gründliche Abhandlung des vorliegenden Kapitels notwendig.

Die bisher mit positivem Ergebnis ausgeführten Untersuchungen umfassen, in übersichtlicher Reihenfolge, folgende 18 verschiedene Geschwulstformen beim Menschen und bei 3 Tierspezies:

1. Hühnersarkom;
2. Mäusesarkom;
3. Mäusecarcinom;

4. Mäusechondrom;
5. Rattensarkom (*Jensen*);
6. Experimentelles Rattensarkom (*Schiller*);
7. Rundzellensarkom des Menschen (5 Fälle);
8. Nävocarcinom (1 Fall);
9. Carcinoma mammae mit metastatischen Lymphknoten (12 Fälle);
10. Metastatische Hautknötchen bei Carcinoma mammae (2 Fälle), bei primärem Nabelkrebs (1 Fall), bei einem Fall von Rundzellensarkom des Beckens und bei einem Fall von Bronchuskrebs (?);
11. Basalzellencarcinom der Haut (1 Fall);
12. Adenocarcinoma ovarii (2 Fälle);
13. Adenocarcinoma recti (1 Fall);
4. Metastatische Lymphknoten nach Carcinoma uteri (2 Fälle);
5. Adenocarcinom der Flexura linealis (1 Fall);
16. Metastatische Lymphknoten nach Carcinoma ventriculi (2 Fälle);
17. Peritoneale Metastase nach Ovarialcarcinom (1 Fall);
18. Während die oben (1—4) angeführten Gewächse sog. transplantable tierische Geschwülste darstellen, hatte ich vor kurzem Gelegenheit, ein von der Mamma ausgehendes *Spontancarcinom der Maus* zu untersuchen. (Das Material verdanke ich Herrn Dr. *Schiller*.) Die cytologischen Befunde stimmen vollkommen mit den bei anderen tierischen Geschwülsten erhobenen überein.

*Negative* Ergebnisse wurden bei der Untersuchung folgender Geschwülste verzeichnet:

1. Verhornender Plattenepithelkrebs der Haut (2 Fälle);
2. Carcinoma ventriculi (2 Fälle);
3. Adenocarcinoma flexurae sigmoideae (1 Fall);
4. Adenocarcinoma recti (1 Fall) und
5. Carcinoma portionis vaginalis (3 Fälle).

Die Untersuchungsverhältnisse lagen am Beginn keinesfalls einfach. Es bedurfte nicht allein einer gewissen inneren Befreiung von zahlreichen überlieferten Anschauungen und Lehrsätzen, sondern es mußte vor allem mit Hilfe einer besonders eingehenden mikroskopischen Analyse des Geschwulstgewebes *der Weg der methodischen Untersuchung* des in der Regel sehr spröden Materiales ausfindig gemacht werden. Schon das vielgestaltig zellige Bild des Roussarkoms bot eine Reihe von Schwierigkeiten dar. Später mußten die besten Bedingungen für die cytologische Untersuchung der Säugetierblastome (Maus, Ratte) herausgefunden werden; schließlich erwies sich das Studium menschlicher Spontangeschwülste schon wegen der Einmaligkeit der jeweiligen Geschwulst nicht immer leicht, im gewissen Gegensatz zu den beliebig oft unter genau fixierten zeitlichen und gewestopographischen Umständen der Untersuchung zugänglichen tierischen Transplantationsgeschwülsten.

Dieser lange und mühevollen Weg erschien allerdings vorgezeichnet. Denn nur durch die systematische Bearbeitung eines umfangreichen menschlichen und tierischen Geschwulstmaterials konnte es in mehrjähriger Arbeit gelingen, den für die Gewächszelle charakteristischen Bau festzustellen und derart zu einem nahezu sämtliche bisher herangezogenen Blastome vereinigendem Faktor zu gelangen. Je mehr Bausteine hier zusammengetragen wurden, um so leichter konnte sich das Verständnis des zellmorphologischen Vorganges durchringen und um so präziser die Formulierung des Zellgeschehens im vorliegenden Kapitel gestalten.

Wie bereits früher hervorgehoben worden ist, habe ich versucht, das mikroskopische Studium der Geschwulstzelle in den Mittelpunkt der Forschung zu rücken und die Aufgabe verfolgt, *den Nachweis des erfolgten morphologischen Umbaus der Körperzelle zur Geschwulstzelle zu erbringen*. Wenn, wie allgemein angenommen wird, etwas „Neues“ hinzukommen muß, damit eine Geschwulstzelle entstehe, so sollte versucht werden, dieses „Neue“ auch formal-optisch zu erfassen und als gesetzmäßigen Befund in der Blastomzelle sicherzustellen. Auf dem Wege der morphologischen Zellanalyse sollten somit Anhaltspunkte gewonnen werden, um über die Richtigkeit einzelner bezüglich der Natur der Geschwülste vertretenen Annahmen urteilen zu können. Dieser Weg schien um so mehr angezeigt, als die Kenntnisse vom feineren Bau der Geschwulstzellen, trotz der enormen bisher geleisteten mikroskopisch-morphologischen Arbeit, noch höchst mangelhaft sind.

Ähnlich wie bei zahlreichen anderen wissenschaftlich bearbeiteten Gebieten der Naturkunde *die Methodik der Untersuchung* sich vielfach von ausschlaggebender Bedeutung für das Erzielen von Fortschritten erwiesen hat, zeigt es sich auch hier, daß es keinesfalls genügt, die bisher angewandten histologischen Untersuchungsverfahren zu benützen, um zu dem angestrebten Ziel zu gelangen. Erst die Anwendung bestimmter, beste Bedingungen bietender *cytologischer* Methoden gestattete die Feststellung regelmäßig wiederkehrender, höchst charakteristischer Veränderungen in Geschwulstzellen. Somit ist die angewandte Technik Voraussetzung für das Erzielen positiver Befunde. Ihre Nichtberücksichtigung ist ein Hauptgrund, warum die Untersuchungen über eine von der Norm abweichende Struktur der Geschwulstzellen bisher mißlungen sind. Der betonte Faktor stellt gewissermaßen den Kernpunkt für die gesamte Reihe der in vorliegender Arbeit geschilderten Untersuchungen dar.

Wegen der ihr zukommenden grundsätzlichen Wichtigkeit erachte ich es nicht für überflüssig, die Untersuchungstechnik in dieser zusammenfassenden Arbeit eingehend zu besprechen.

Im Gegensatz zu den *histologischen* Verfahren, die ohne eine besondere Auswahl des Gewebes zu treffen und ohne den feineren Bau der Geschwulst-

zellen zu berücksichtigen, bisher beim Studium der Geschwülste Anwendung gefunden haben, gehen wir bei der *cytologischen* Untersuchung von wesentlich anderen Grundsätzen aus. Nicht allein, daß wir bei der Fixation und Färbung gewissen Verfahren, die eine minutiöse Analyse des strukturellen Zellbildes gestatten, den Vorzug geben, *suchen wir bei jedem einzelnen Blastomtypus die für die Verwirklichung des gesteckten Zieles günstigsten Untersuchungsbedingungen ausfindig zu machen*. Somit sind es folgende zwei Forderungen, die unbedingt berücksichtigt werden müssen:

1. Das Ausfindigmachen des zweckentsprechenden Geschwulstmateriales und

2. die eingehende Untersuchung des Baues der Geschwulstzellen mit Erfolg versprechenden Arbeitsmethoden.

Ich habe schon zu wiederholten Malen ausgeführt, daß die zweite Forderung, bei Beherrschung der üblichen technischen Verfahren, im allgemeinen keine besondere Schwierigkeit bietet. Hingegen gestaltet sich das Herausfinden der cytologisch besonders geeigneten Anteile des Gewächsmateriales nicht immer einfach.

Am besten hat sich die Fixation mit chromhaltigen Mitteln (*Zenker* und *Helly*, eventuell auch *Regaud*) bewährt, während Sublimatalkohol (nach *Schaudinn*), infolge der häufig eintretenden Schrumpfung, im allgemeinen vermieden werden soll.

1. In *färberischer* Hinsicht hat sich für das genaue Erfassen von Einzelheiten der strukturellen Architektur der Geschwulstzelle die *feuchte Giemsa-Färbung*, bei entsprechender Fixation des Gewebes, *allen anderen Verfahren überlegen erwiesen*. Die Giemsa-Färbung wurde in der Regel nach dem von mir angegebenen *Schnellverfahren* benützt<sup>1</sup>. Sie stellt derzeit überhaupt das wichtigste Verfahren dar, das eine eingehende Analyse des Strukturbildes der Tumorzelle gestattet. Aber selbst bei vollkommener Beherrschung und exakter Ausführung der Giemsa-Färbung mit nach jeder Richtung hin sorgfältig kontrollierten Reagentien, ergeben sich häufig Schwierigkeiten in der Erzielung gleichmäßiger Endeffekte. Diesen Schwierigkeiten begegnet man bei menschlichen Geschwülsten in noch größerem Ausmaße als bei tierischen Überpflanzungsgewächsen.

Wenn ich an dieser Stelle in Kürze auf die Summe von Faktoren eingehe, die die erwähnte färberische Wirkung mitbestimmen, so geschieht dies aus zwei Gründen: erstens kommt man nur durch genaue Berücksichtigung der hier anzuführenden Umstände in die Lage, die Ergebnisse in technischer Hinsicht zu beurteilen. Zweitens bietet sich

<sup>1</sup> Daneben wurden auch folgende Färbemethoden herangezogen: Hämalaun-Eosinfärbung, *van Gieson*, Elasticafärbungen, polychromes Methylenblau mit Glycerinätherdifferenzierung nach *Unna*, *Weigerts* Eisenhämatoxylin mit Rubinrotachfärbung und die Verfahren von *Heidenhain*, *Gram*, *Levaditi*, *Ramon y Cajal*, *May-Grünwald*, *Pappenheim* und *Bielschowsky-Maresch*.

dabei auch die Gelegenheit tieferen Einblick in das biologische Verhalten der Blastomzellen zu erlangen.

Um die Struktur der Geschwulstzelle *färberisch* zu erfassen, muß eine Reihe von Bedingungen vorliegen, die wir — auf Grund der Ergebnisse vorliegender Arbeit — bei einzelnen tierischen Geschwülsten zum Teil auch experimentell herbeiführen können, während man bei menschlichen Gewächsen auf den nicht mehr zu beeinflussenden Zustand des Gewebes im Augenblick der Materialsentnahme angewiesen ist.

Wenn es auch kaum möglich sein dürfte, sämtliche den Änderungen des Gewebzustandes der Geschwülste zugrundeliegenden Umstände restlos aufzudecken, so soll doch in der hier folgenden Übersicht der Versuch gemacht werden, die wichtigsten eine Rolle spielenden Einflüsse hervorzuheben. Wahrscheinlich laufen zahlreiche der zu erörternden Vorgänge parallel und mit einander eng verbunden ab. Selbstverständlich wird hier von den bekannten degenerativen Veränderungen des Geschwulstgewebes (wie Verfettung, Verschleimung usw.), vollkommen abgesehen, nachdem sie schon an sich jede Möglichkeit einer exakten cytologischen Untersuchung ausschließen.

a) Die *gegenseitigen Anordnungsverhältnisse der Geschwulstzellen*, somit die *Nachbarstruktur*, spielen eine große Rolle in der Durchführung der cytologischen Untersuchung einer Geschwulst. Denn es ist keinesfalls gleichgültig, ob dicht aneinander gepreßte Zellen oder vollkommen isoliert liegende, als „wuchernde Einzelzellen“ gewissermaßen ein selbstständiges Dasein führende Geschwulstbestandteile zur Untersuchung gelangen. Wenn hier ein Vergleich gestattet ist, so liegen auch beim färberischen Nachweis der Bakteriengeißeln günstigste Verhältnisse nur dann vor, wenn wir *einzelliegende* Mikroben in *dünnen* Ausstrichen *junger*, auf *festen* Nährböden gewachsener Kulturen berücksichtigen.

Für die Geschwülste, namentlich für die dem Versuch zugänglichen tierischen Überpflanzungsgewächsen, lehren meine Beobachtungen, daß es in den mittleren Anteilen der Geschwülste, dort wo die Zellen, dicht nebeneinander gelegen, sich gegenseitig in der Entfaltung struktureller Eigentümlichkeiten gewissermaßen hemmen, kaum möglich ist, in sämtliche Einzelheiten des Baues der Blastomzelle einzudringen. Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, daß in vollkommen isoliert gelegenen und wohl erhaltenen Geschwulstzellen (z. B. beim Mäusesarkom oder Mäusechondrom in den im Netz wuchernden Einzelzellen oder in den in der peripherischen Zone kleiner Bauchwandgewächse isoliert gelegenen Zellen usw.), nahezu ideale Verhältnisse für das Erfassen der Struktur vorherrschen. An diesen Anteilen fällt auch die Giemsa-Färbung in der Regel prägnant aus, während sie in den zentralen Anteilen häufig einen verwischten, schmutzig-grünlichen Farbenton zeigt, wobei die Einzelheiten der Zellstruktur undeutlich werden oder gar nicht hervortreten.

b) Zu diesen die *mechanischen* bzw. *gewebstopographischen* Verhältnisse betreffenden Momenten bei der cytologischen Untersuchung der Geschwülste treten noch eine Reihe anderer Umstände hinzu, die keiner weiteren Beeinflussung zugänglich sind. Zu diesen gehören in erster Reihe die wechselnden H-Ionenkonzentrationen, somit Reaktionsverschiebungen des Geschwulstgewebes und der Gewebssäfte, auf die schon in früheren Arbeiten zu wiederholten Malen hingewiesen worden ist. Für den Färbetechniker ist es klar, daß sich die Wirkungen der Giemsa-färbung, je nach der H-Ionenkonzentration des Gewebes, durchaus verschieden verhalten werden. Man sieht sogar mitunter innerhalb desselben Schnittes die Zellkomplexe in verschiedenen Farbenabstufungen getönt und es kommt gar nicht selten vor, daß einzelne Schnittanteile die für die Geschwulstzelle typischen Veränderungen in prächtiger Klarheit aufzeigen, während sie andere vollkommen vermissen lassen. Die „Plastinreaktion“ als wichtigste Veränderung der Blastomzelle kann offenbar nur bei einer bestimmten H-Ionenkonzentration der Geschwulstzelle färberisch nachgewiesen werden, wie dies namentlich aus dem Studium des Roussarkoms hervorzugehen scheint. Beim Schwanken oder Umkippen der sauren Reaktion verliert die „Plastinreaktion“ immer mehr ihre Affinität zum Blau des Giemsa-färbstoffes, sie wird bläulichviolett bis schmutziggiolett, um schließlich ganz zu verschwinden. Auch in Schnitten des Brustdrüsenkrebses findet man die „Plastinreaktion“ in den stärker rot gefärbten Anteilen des Gewebes (somit im neutral oder schwach alkalisch reagierenden Gewebe) undeutlich werden und verschwinden.

Mit den hier besprochenen Verhältnissen hängt offenbar die so ausgesprochene Hinfälligkeit der „Plastinreaktion“ zusammen, auf die ich bereits in früheren Mitteilungen hingewiesen habe und die den Nachweis des charakteristischen Baues der Gewächszelle vielfach außerordentlich erschwert oder direkt vereitelt. Man kann diese Schwierigkeit nur durch Verwendung eines großen Geschwulstmateriales und durch besonders eingehende Analyse der einzelnen Gewächsanteile umgehen, um schließlich, wie vorliegende Untersuchungen zeigen, zu typischen Bildern der Blastomzellen zu gelangen.

c) Das *Alter* der Geschwulstzellen spielt eine bedeutende Rolle, indem jüngere Zellgenerationen die typische Struktur viel deutlicher als ältere aufzuweisen pflegen. Bei tierischen Überpflanzungsgeschwülsten (Maus, Ratte) haben sich diesbezüglich auffallende Unterschiede zwischen peripherisch gelegenen jungen und zentral befindlichen älteren Geschwulstzellen auffinden lassen.

d) Des weiteren kommt noch ein äußerst wichtiger, bisher für die Frage der Struktur der Geschwulstzellen fast gar nicht in Betracht gezogener Umstand hinzu, der den *Grad* der eingetretenen *Cytolyse* der Geschwulstzellen betrifft. Bekanntlich stellen letztere kurzlebige Gebilde



dar und unterliegen frühzeitig degenerativen Veränderungen. Schon bei *einsetzender* Cytolyse erscheinen die Zellen heller gefärbt nach *Giemsa* und zum Teil auch strukturärmer und erlangen dann die so oft betonte (meines Erachtens bloß vorgetäuschte) morphologische Entdifferenzierung. Geschwulstanteile mit vorgeschrittener Cytolyse kommen daher begreiflicherweise für unsere Untersuchungen überhaupt nicht in Betracht. Wie weit übrigens die Cytolyse vor sich gehen kann, läßt sich mitunter an tierischen Geschwülsten wahrnehmen, die zwar am Rand unaufhörliches Zellwachstum aufweisen, während die zentralen Anteile völlig nekrotisch sind oder sich zu einem mit Flüssigkeit gefüllten Sack umgewandelt haben.

Die gleichen ungünstigen Untersuchungsbedingungen bieten auch geschwürig zerfallende Hautkrebse, die daher auch völlig auszuschalten sind.

Bei der *einsetzenden* Cytolyse scheinen, wie meine Untersuchungen an einer Reihe metastatischer Lymphknoten bei Carcinoma mammae oder Carcinoma ventriculi lehren, auch gewisse biologische, nicht näher zu bestimmende Eigentümlichkeiten eine Rolle zu spielen, die die *Richtung* der sich vorbereitenden Cytolyse der Geschwulstzellen betreffen. Es ließen sich nämlich in derartigen Lymphknoten mit einer gewissen Regelmäßigkeit Unterschiede zwischen mittleren und Randanteilen nachweisen, indem in ersteren, die mehr rot gefärbt waren, die Zellbefunde in der Regel vermißt wurden, während der guterhaltene stärker blau gefärbte Rindenanteil, wo die Randsinus durch wuchernde Krebszellen vollgestopft waren, sie häufig in typischer Form erkennen ließ.

e) Schließlich scheint hier auch die Fixation des Gewebes insofern von Bedeutung zu sein, als zu wiederholten Malen die *peripherischen* Gewebsabschnitte des zur Untersuchung gelangten Gewächsstückes (bei menschlichen Geschwülsten) deutlichere Strukturbilder aufwiesen. Es hängt dies offenbar mit der den Histologen bekannten Erfahrung zusammen, daß die Fixation gewisser labiler, schwer nachzuweisender Strukturen am besten in den unmittelbar mit der Fixierflüssigkeit in Berührung kommenden Gewebsanteilen erfolgt.

Somit liegen die Verhältnisse beim cytologischen Studium der Geschwülste mit Hilfe der Giemsa-Färbung keinesfalls einfach und es gelingt nicht immer, zu gleichmäßigen Ergebnissen zu gelangen. Diese in der Natur der Gewebsverhältnisse der Blastome begründeten Schwierigkeiten lassen sich, wie bereits erwähnt, zum Teil bei den tierischen Impfgeschwülsten umgehen, zum Teil, namentlich bei menschlichen Blastomen, aber nur dadurch auf ein Mindestmaß beschränken, daß man ein möglichst reichhaltiges Material für das Studium eines jeden Geschwulsttypus heranzieht.

2. Für das Erfassen der Struktur der Geschwulstzelle erweist sich aber nicht allein die Erzielung einer exakten Giemsa-Färbung von Wichtigkeit. Das angestrebte Ziel kann vielmehr nur bei Befolgung gewisser

cytologischer Grundsätze verwirklicht werden, wobei der histologische Aufbau der Geschwulst zunächst unberücksichtigt bleibt und *nur der Bau der Geschwulstzelle an sich Beachtung findet*. Es genügt daher auch nicht, unter beliebigen Umständen die Untersuchung vorzunehmen, vielmehr muß man in jedem einzelnen Fall bestrebt sein, diejenigen Faktoren ausfindig zu machen, *die eine möglichst exakte Beobachtung der Tumorzelle unter günstigsten Bedingungen verbürgen*. Ich habe bereits in früheren Mitteilungen über tierische Geschwülste auf die experimentellen Bedingungen aufmerksam gemacht, die in zahlreichen Fällen beste Beobachtungsverhältnisse schaffen. Ferner sei an dieser Stelle auch darauf hingewiesen, daß auch die Berücksichtigung der feineren Verhältnisse des anatomischen Baues der Geschwulst (Carcinoma solidum medullare, Adenocarcinom usw.) und der hierdurch bedingten „Nachbarstruktur“ der Geschwulstzellen von Bedeutung ist. *Es ist in allen diesen Untersuchungen in gleicher Weise wichtig, das zweckentsprechende Material zu erkennen, wie das unbrauchbare Substrat zu vermeiden*. Es klingt vielleicht widerspruchsvoll, wenn hier die Behauptung vertreten wird, daß bei zahlreichen Geschwülsten der in der Regel vorhandene Gewebszustand sich wenig oder gar nicht für die Vornahme cytologischer Untersuchungen eignet und daß sich nur bei Berücksichtigung einer Reihe genau zu eruiender Umstände brauchbares Zellmaterial gewinnen läßt.

Die hier auseinandergesetzten Momente haben zwar, als methodische Postulate der Zellforschung, in der normalen Cytologie zum Teil schon längst Berücksichtigung gefunden, sie erscheinen aber bisher in Untersuchungen über den feineren Bau der Geschwulstzellen fast vollkommen vernachlässigt.

In *technischer* Hinsicht sei angeführt, daß die cytologische Untersuchung der Schnitte restlos durchgeführt werden muß. Hat man einmal die geeigneten Schnittanteile herausgefunden, so bereitet das weitere Studium der Geschwulst keine Schwierigkeit, nachdem die Befunde in der Serie wiederkehren.

Am *menschlichen Sektionsmaterial* kann ein genaues Studium des Bildes der Geschwulstzelle nicht vorgenommen werden. Das Fehlen lebenswarm fixierten Gewebes, das Vorhandensein mancher, wenn auch geringfügiger postmortaler Gewebs- und Zellveränderungen und nebstbei auch primärer degenerativer Veränderungen der Geschwülste machen dieses Gewächsmaterial zwar nicht überflüssig, rücken es aber in die zweite Reihe. Im Gegensatz dazu stellen die tierischen Transplantationsgeschwülste, schon wegen der Möglichkeit ihres Erfassens in jedem gewünschten Zeitpunkt, ein außerordentlich günstiges Material dar.

## 2. Der bisherige Stand der Lehre vom Bau der Geschwulstzelle.

Seit der Begründung der Cellularpathologie durch *Rudolf Virchow* und seit den Arbeiten von *Johannes Müller* über den feineren Bau der Geschwülste hatte sich immer wieder das Bestreben geltend gemacht, ein für die Geschwulstzelle charakteristisches morphologisches Merkmal aufzufinden. Bei der grundlegenden biologischen Abartung der Geschwulstzelle bestand, wie *Wolff* ausführt, das Bedürfnis, etwas

positives, für die Geschwulstzelle eigenartiges festzustellen. Minutiöseste Studien am erkrankten Gewebe haben aber bisher stets versagt. Nach allgemein geteilter Ansicht der Pathologen und Krebsforscher besteht die *Virchowsche* Ansicht noch heute zu Recht, daß man bei morphologischer Untersuchung nicht imstande ist, eine Krebszelle von einer Nichtkrebszelle zu unterscheiden.

*Lubarsch* schreibt: „Das alte Bestreben, entscheidende Kennzeichen für die ‚Krebszelle‘ zu finden, ist immer noch mißglückt“ und bei *Borst* lesen wir: „Eine Geschwulst mit Sicherheit als maligne zu erklären, lediglich auf Grund der *Morphologie ihrer Zellen* oder auf Grund ihrer allgemeinen Struktur, ist nicht möglich“.

Man nimmt dabei allgemein an, daß die *Blastomzelle* zwar biologisch, nicht aber morphologisch von einer Nichtgeschwulstzelle verschieden sei.

Systematische, exakt durchgeführte cytologische Untersuchungen an Geschwülsten liegen allerdings bisher kaum vor, obwohl die heute völlig sichergestellte Erkenntnis von der zelligen Natur des Krebsproblems, namentlich in den letzten drei Jahrzehnten, in denen die Geschwulstforschung einen außerordentlichen Aufschwung genommen hat, genügend Anregung hätte geben müssen, sich auch mit dem optischen Bild der Gewächszelle näher zu befassen. In früheren Jahren und selbst in jüngster Zeit ausgeführte Arbeiten gehen größtenteils von der Untersuchung menschlicher Geschwülste aus, ohne die zahlreichen, die Beschaffenheit letzterer beeinflussenden Umstände (auf die oben hingewiesen worden ist) in Rechnung zu ziehen oder verwenden auch tierische Geschwulstzellen, ohne sich jedoch hierbei der Wichtigkeit der für cytologische Studien in Betracht kommenden Forderungen bewußt zu sein. Besonders hemmend hat sich übrigens auch die aprioristische Anschauung erwiesen, daß ein wirklicher Fortschritt in der Erkenntnis des Wesens der Geschwülste auf mikroskopischem Weg höchst aussichtslos, wenn nicht gar überhaupt unmöglich sei. Dazu hatten nicht wenig die namentlich in früheren Jahren in großer Zahl erschienenen kritiklosen Arbeiten (*Doyen*, *Feinberg* u. v. a.) beigetragen und das Mißtrauen zur morphologischen Forschung und zur mikroskopischen Analyse der Geschwulstzelle außerordentlich gesteigert<sup>1</sup>. In der Annahme, daß diese Arbeitsrichtung keine wesentliche Erkenntnisse vermittelnde Methode darstellt, verschwand sie fast gänzlich aus der Reihe ernst zu nehmender wissenschaftlicher Krebsuntersuchungen. Mit Recht konnten daher *Goldschmidt* und *Fischer* vor kurzem darauf hinweisen, daß „es erstaunlich ist, wie wenig bisher von der Cytologie der Gewächse bekannt ist, wenigstens wenn man den Maßstab der modernen Cytologie anwendet“.

Die Bedeutung der strukturellen Erforschung der Geschwulstzelle findet man daher selbst von hervorragenden Krebsforschern nicht gewürdigt. In der Besprechung neuer Forschungswege führt *Askamazy* (1928) alle modernen Erkenntnismöglichkeiten an, läßt jedoch die cytologische Arbeitsmethode völlig unberücksichtigt.

Im Jahre 1914 sind dann die bemerkenswerten theoretischen Untersuchungen *Boveri*s über die Entstehung der bösartigen Gewächse erschienen. *Boveri* ging von der Annahme aus, daß die Eigenschaften der „malignen Zellen“ ihre Ursache in einem ihnen innewohnenden Defekt haben, den er in den Kern verlegt. Auf Grund seiner Versuche über die Entwicklung doppeltbefruchteter Seeigelleier und der Theorie der Individualität der Chromosomen nimmt *Boveri* an, daß die irgendwie ausgelöste unrichtige Kombination der Chromosomen für die Ausbildung der Geschwulstzelle verantwortlich gemacht werden darf. Zu dieser nucleopathologischen

<sup>1</sup> Es erscheint völlig überflüssig, das ältere Schrifttum, das bei *Wolff* nachgelesen werden kann, hier anzuführen.

Erklärung gelangte der berühmte Zoologe, ohne besondere cytologische Untersuchungen über Krebsgeschwülste vorgenommen zu haben, betont vielmehr ausdrücklich, daß seine Kenntnisse der Spezialgebiete der Geschwulstforschung auf „Kenntnis aus Büchern“ beruhen.

Die *Boveris* sehen Ansichten haben in der letzten Zeit mehrfach Beachtung gefunden und werden von *Goldschmidt* und *Fischer* als eine „wohlbegründete“ cytologische Theorie des abnormen Zellwachstums angesprochen. Unter dem Einfluß *Boveris* haben wohl auch diese Forscher ihre Aufmerksamkeit dem Kern der Geschwulstzellen, und zwar dem Verhalten der Chromosomen (in Explantaten von Krebszellen) zugewendet, hingegen die Veränderungen im Zelleib unberücksichtigt gelassen.

Auf die Arbeiten von *Josef Koch* dürfte es nicht notwendig sein näher einzugehen, zumal sie weder in ihren Ergebnissen, noch in der Deutung der Befunde als Protozoen einen wirklichen Fortschritt darstellen. Sie reihen sich der großen Anzahl älterer Arbeiten über Geschwülste an, die uns erkennen lassen, wie wenig ersprießliche mikroskopische Arbeit im Laufe von Jahrzehnten geleistet worden ist.

Die Hoffnung, eine cytologische Grundlage bzw. einen cytologischen Indikator für die Cancerisation der Zelle, also für die Entwicklung der Körperzelle zur Krebszelle aufzufinden, Merkmale, mit denen es gelingen könnte, eine Unterscheidung zwischen normalen und Geschwulstzellen zu treffen, hatte sich somit bisher nicht erfüllt. Die jetzige Pathologengeneration strebt im allgemeinen eine eingehende mikroskopische Erforschung der Geschwulstzelle aber um so weniger an, als man in Fachkreisen von derlei Arbeiten keine Aufschlüsse über das Wesen der Blastome erwartet. Dementsprechend sind die Kenntnisse von der Cytomorphologie der Geschwülste sehr lückenhaft geblieben.

Auch die an *Gewebskulturen* vorgenommenen *mikroskopischen* Arbeiten haben zu keinerlei Ergebnissen von wesentlicher Bedeutung für das Geschwulstproblem geführt.

Nach *Carrel* sind die Ergebnisse der Beobachtung der Zellmorphologie bei der Gewebszüchtung bisher wenig auffallend. „Es besteht kein Grund dafür, daß die Bedeutung der cytoplasmatischen oder nucleären Organe besser erkennbar wird, wenn die beobachtete Zelle sich in einem außerhalb des Organismus überlebenden Gewebsfragment befindet, anstatt im Organismus“ (*Carrel*, angeführt von *A. Fischer*). Desgleichen urteilt der amerikanische Forscher bei der Besprechung des Rous-tumors (in der von *Rivers* herausgegebenen Monographie „Filterable Viruses“): „Although tissue culture has not as yet contributed any new and important knowledge of the nature or the properties of viruses and has only confirmed the conception based on the observation of the living animals“.

Auch nach *Burrows* lassen sich an den Geschwulstzellen keine wirklichen Charakteristika finden, die nicht auch bei anderen Gewebszellen vorkommen.

Die gleiche Ansicht vertritt *A. Fischer*: „Als die Technik der Gewebezüchtung ausgebildet wurde, erwarteten viele Forscher viel von ihr für das Studium des Charakters der bösartigen Zelle“ und „alle Untersucher sind darin einig, daß die Carcinomzellen in vitro sich morphologisch eigentlich nicht von Epithelzellen unterscheiden“.

Ein Wandel in den Anschauungen über das Strukturbild der Geschwulstzelle hat sich somit in Studien ausgepflanzter Gewächse nicht bemerkbar gemacht (*Lambert* und *Hannes*, *Carrel*, *Burrows*, *Albrecht* und *Joanovics*, *Verrati*, *Erdmann*, *A. Fischer*, *Lewis* und *Gey*, *Champy* und *Coca*, *Policard*, *Borrel* u. a. Schrifttum bei

*A. Fischer*). Die Autoren beschreiben in ihren mikroskopischen Untersuchungen der Geschwulstzellen bloß Mitochondrien, Fett, Vakuolen und Neutralrotgranula. *Carrel* und *Borrel* erwähnen das Auftreten von Archoplasmen in den großen Geschwulstzellen des Hühnersarkoms.

Bemerkenswerterweise betonen die meisten Untersucher das Fehlen von Mitosen in ausgepflanzten Geschwülsten oder heben ihr seltenes Vorkommen hervor (*Policard, A. Fischer, Losee* und *Ebeling* u. a.). Dementsprechend wird die amitotische Vermehrung in den Vordergrund gerückt. In jüngster Zeit heben aber *Goldschmidt* und *Fischer* an in vitro gezüchteten tierischen Carcinomzellen das Verhalten der Mitosen hervor und geben an, daß ihre überwältigende Zahl völlig normal ist und nur in der Zahl ihrer Chromosomen vielfach Schwankungen unterliegt, entweder kleiner als normal (34 und nicht mehr als 38 bei der Normalzahl 40 für die Maus) oder größer (mindestens 80 Chromosomen). Ich komme auf die von diesen Forschern gezogenen Schlußfolgerungen in einem anderen Zusammenhang später einmal zurück.

*Zusammenfassend* läßt sich somit behaupten, daß die Gewebebezüchtungsmethode bisher bei der Erforschung der strukturellen Architektonik der Geschwulstzellen — im Sinne der in vorliegender Arbeit gemachten Angaben — versagt hat. Es würde sich aber zweifellos die Wiederaufnahme der Untersuchungen empfehlen, wobei das Hauptgewicht namentlich auf die zweckentsprechende Auswahl besonders geeigneten Geschwulstmateriales zu legen wäre. Das Mäusesarkom scheint vielleicht hier berufen zu sein, besonders gute Dienste zu leisten. Vor kurzem haben *Hirschfeld* und *Klee-Rawidowicz* zur Frage der in vorliegenden Untersuchungen geschilderten Merkmale der Gewächszelle sowohl an Schnittpräparaten als auch an Gewebskulturen (Mäuse- und Ratten-sarkom) Stellung genommen und meine Befunde im allgemeinen bestätigt.

Alle Versuche, den spezifischen Charakter der Tumorzelle morphologisch zu bestimmen, sind somit bisher fehlgeschlagen. Auch die Arbeiten von *Hansemann* über Anaplasie und von *Boveri* über den Chromosomenbestand der Gewächszelle haben zu klaren, eindeutigen Ergebnissen nicht geführt. An Stelle der nicht nachweisbaren spezifischen Struktur der Blastomzelle glaubt daher *Fischer-Wasels*, der jenseits der Sichtbarkeit liegenden *Metastruktur* der Geschwulstzelle die größte Bedeutung beilegen zu sollen. Ich werde später Gelegenheit finden, zu den Anschauungen über die Metastruktur der Geschwulstzelle Stellung zu nehmen.

Hier müssen auch die in den letzten Jahren von neuem gemachten Bestrebungen Erwähnung finden, in exakter Weise und mit zweckentsprechender Methodik den Bau der Geschwulstzellen zu erfassen.

Wie aus den Untersuchungen von *Leidenius* und aus dem von ihm zusammengestellten Schrifttum (*Regaud* und *Favre, Duesberg, Saltzman, Eklöf, Porcelli-Titone, Mariani, Veratti, Savagnone* und *Castrén*) hervorgeht, wurde versucht, auch über das Verhalten schwieriger darstellbarer Zellorganellen (wie Centriolen, Mitochondrien, Golgiapparat) in Geschwulstzellen Aufschluß zu erlangen. Auch die Untersuchungen *da Fano*s über den Nachweis des Golgiapparates in zahlreichen Geschwulsttypen verdienen hier angeführt zu werden, desgleichen die jüngst erschienene Arbeit *Kloßners*, der namentlich auf die Verschiebung des Mikrozentrums

und auf die Vermehrung der Centriolen in der Tumorzelle Wert zu legen glaubt. Das Ergebnis aller dieser fleißigen Untersuchungen läßt sich kurz dahin zusammenfassen, daß es bei entsprechender Technik gelingt, in der Geschwulstzelle die gleichen Organellen wie in der Körperzelle aufzufinden, wobei, wie dies *Leidenius* für das von ihm untersuchte Uteruscarcinom hervorhebt, die Unterschiede nur ganz geringfügiger Natur sind. Auch *Roshin* gelangt bei der eingehenden Schilderung eines übertragbaren Meerschweinchengewächses und Benützung einer besonders sorgfältigen Technik zu dem Ergebnis, daß sich irgendwelche *spezielle* Veränderungen an den Geschwulstzellen nicht feststellen lassen. Für das Erfassen des Wesens der Geschwulstbildung bieten alle diese Arbeiten keinerlei Anhaltspunkte und sie vertragen auch in rein cytologischer Hinsicht keinen Vergleich mit den Ergebnissen der in vorliegender Arbeit geschilderten Untersuchungen an Geschwülsten, *die sich nicht auf das Verhalten vorgebildeter Zellorganellen, sondern auf das neugebildeter Zellsubstanzen beziehen.*

Es genügt somit nicht, gewisse für die Darstellung schwer nachweisbarer Zellorganellen empfohlene Verfahren heranzuziehen (wie dies etwa bei *Roskin* u. a. geschieht), um das Strukturbild der Geschwulstzelle zu erfassen, man muß vielmehr in systematischen Untersuchungen einer großen Reihe menschlicher und tierischer Geschwülste nach cytologischen Grundsätzen vor allem bestrebt sein, *die die eigenartigen Veränderungen aufweisenden Geschwulstanteile aufzufinden.* Diesem unzumutbaren Vorgehen der Untersucher ist es wohl zuzuschreiben, daß selbst in wissenschaftlichen Kreisen, die sich ernstlich mit der Erforschung des Carcinoms befassen, die Kenntnisse von der Cytomorphologie der Geschwülste noch recht wenig verbreitet sind.

Wenn ich nunmehr nach allen bisher auf dem Gebiet der morphologischen Forschung verzeichneten Enttäuschungen den Weg zurück zum mikroskopischen Studium der Blastomzelle gesucht habe, so verdanke ich dies der sehr bedeutenden Anregung, die die Gewächsforschung durch die Kenntnisse vom Hühnersarkom gewonnen hatte. Durch die Feststellung der Filtration des Agens des Hühnersarkoms und durch den Nachweis *gesetzmäßiger* Beziehungen zwischen filtrierbaren Virusarten<sup>1</sup> und der Ausbildung beständig wiederkehrender Zellbefunde erschien mir die morphologisch-cytologische Arbeitsrichtung heute nicht mehr so aussichtslos zu sein, als dies noch bis vor mehreren Jahren der Fall gewesen ist. In folgerichtiger Verfolgung des mir gesteckten Zieles konnten fernerhin die cytologischen Untersuchungen bei der in der letzten Zeit gefundenen Brücke vom Hühnersarkom zu gewissen Säugetierblastomen auch auf diese ausgedehnt werden. Schließlich habe ich geglaubt, auch vor den menschlichen Gewächsen nicht Halt machen zu sollen, wollte ich nicht verzichten, einem etwaigen *allgemeingültigen* cytologischen Grundgesetz auf die Spur zu kommen. Derart entwickelten sich, gewissermaßen zwangsläufig, meine zahlreichen Untersuchungen über eine Reihe menschlicher und tierischer Geschwülste, die nur zum Teil als abgeschlossen bezeichnet werden können.

Die bisher erzielten Ergebnisse sprechen gegen die von sämtlichen Krebsforschern bisher stets betonte Ansicht von der geringen Bedeutung der mikroskopischen Arbeitsrichtung in der Geschwulstlehre und sie lassen fernerhin das derartigen Untersuchungen in der Regel entgegengebrachte Mißtrauen als unangebracht erscheinen. Meines Erachtens dürfte uns die bisher besonders stiefmütterlich behandelte *cytologische Forschungsrichtung* noch eine Reihe weiterer lehrreicher Aufschlüsse vermitteln und sich den ihr gebührenden Platz in der Geschwulstpathologie des Menschen und der Tiere sichern.

<sup>1</sup> „Im engeren Sinne des Wortes“, siehe meine Ausführungen im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 8, Seite 312.

### 3. Der morphologische Umbau der Körperzelle zur Geschwulstzelle.

#### a) Die Veränderungen im Cytoplasma:

##### a) die „Plastinreaktion“.

Zum Nachweis des morphologischen Umbaus der Körperzelle zur Geschwulstzelle schienen in methodischer Hinsicht zwei Wege offen zu stehen: es mußte *entweder* versucht werden, die Struktur der Geschwulstzellen bei einer Reihe *ausgebildeter* Geschwülste zu erfassen und mit der von Normalzellen oder von kranken Zellen nichtblastomatöser Gewebe zu vergleichen *oder* — und dieser Weg erschien besonders beweisend zu sein — in *demselben* Gewebe, bei ganz jungen, in Entstehung begriffenen Geschwülsten, durch das vergleichende Studium der Geschwulstzellen mit dem Bau der Zellen des noch unveränderten Mutterbodens wesentliche Unterschiede festzustellen. In letzterer Hinsicht hat mir namentlich ein junges Stadium eines Nävocarcinoms ausgezeichnete Dienste geleistet, worüber ausführlich berichtet worden ist<sup>1</sup>.

Im allgemeinen mußte jedoch der zuerst genannte Weg beschritten werden, wobei bei einer großen Anzahl menschlicher und tierischer Gewächse die wichtige Tatsache festgestellt werden konnte, daß die Geschwulstzellen — unter günstigen Beobachtungsbedingungen — *eine beständig auftretende, wohl gekennzeichnete Veränderung im Cytoplasma aufweisen*. Die Reichhaltigkeit der Befunde, namentlich in den der cytologischen Untersuchung besonders zugänglichen tierischen Blastomen (Hühnersarkom, Mäusecarcinom, Mäusesarkom, Mäusechondrom und Rattensarkom) berechnete wohl zur Annahme des Vorkommens der gleichartigen Veränderung in *jeder* Geschwulstzelle, selbst wenn im Augenblick der Untersuchung dieser Nachweis nicht zu erbringen war, ähnlich wie man bekanntlich auch in der normalen Cytologie das Vorhandensein beispielsweise des Mikrozentnums auch in Zellen anzunehmen pflegt, in denen es, infolge ungünstiger Beobachtungsverhältnisse, nicht festgestellt werden kann.

Nach meinen Untersuchungen stellt die „Plastinreaktion“ das mit unseren Methoden formal-optisch faßbare, die Geschwulstzelle wesentlich kennzeichnende Moment dar. *Ich bestimme die „Plastinreaktion“ als eine krankhafte Veränderung der Zelle, die im vermehrten Auftreten neugebildeter, färberisch nach Art von Plastinstoffen sich verhaltender Stoffe (ähnlich wie der Nucleolus) im Cytoplasma besteht*. Die Bezeichnung „Reaktion“ wurde gewählt, um den Zellvorgang auszudrücken, den man sich als *unmittelbar* durch das in der Geschwulstzelle vorauszusetzende blastogene Prinzip — ganz gleichgültig welcher Natur es sei — ausgelöst vorstellen kann. „Plastinreaktion“ wurde sie deswegen genannt, weil sie in färberischer Hinsicht weitgehende Ähnlichkeit mit Plastinstoffen aufweist. Nach Prowazek entsprechen die „Plastine“

<sup>1</sup> Z. Krebsforschg 29, 564.

ungefähr den Nucleolarsubstanzen. Nach der feuchten Giemsa-Methode erscheinen letztere bei längerer Differenzierung im reinblauen Farbenton und heben sich vom rotvioletten Kernchromatin deutlich ab. Sie besitzen ferner ausgesprochene Affinität zum Eisenhämatoxylin.

Die die „Plastinreaktion“ im Leibe der Geschwulstzellen aufbauenden Stoffe nehmen nach Giemsa-Färbung gleichfalls einen blauen, mitunter auch einen mehr blauvioletten Farbenton an. Hingegen konnte ich mich von einer Affinität zum Eisenhämatoxylin nicht überzeugen. Bei stärkerer Differenzierung erscheint die „Plastinreaktion“ beim *Heidenhain*-Verfahren nicht schwarz, sondern gelbgrau gefärbt. Man kann daher bloß von *plastinartigen* Stoffen sprechen. Somit ist die chemische Beschaffenheit der „Plastinreaktion“ bisher noch wenig genau bestimmt und es muß späteren cytochemischen Untersuchungen überlassen bleiben, mehr Klarheit in diese Frage zu bringen. Auf Grund färberischer Reaktionen ist man zunächst nur berechtigt, an Stoffe von saurem Eiweißcharakter zu denken, die im alkalischen Zellprotoplasma zur Ausbildung gelangen. Höchstwahrscheinlich spielt hier die starke Säurebildung der Krebszelle eine Rolle.

Was die *Quelle* der die „Plastinreaktion“ aufbauenden *neugebildeten* Zellsubstanzen betrifft, so muß man sie aus dem Plasma der Geschwulstzelle ableiten. Irgendeine Beteiligung des Kernes oder einzelner seiner Bestandteile (wie Nucleolen usw.) hatte ich anlässlich meiner vieljährigen cytologischen Studien an Geschwülsten kein einziges Mal Gelegenheit zu vermerken, obwohl auf diese theoretisch a priori immerhin in Betracht gezogene Möglichkeit besonders geachtet wurde.

Daß Kernsubstanzen schon normalerweise im Zelleib vorgebildet sind, wird von einer Reihe von Forschern (*Hertwig*, *Prowazek* u. a.) angenommen, ohne daß jedoch diese Frage, wie es scheint, bisher vollkommen eindeutig entschieden worden wäre. Ich selbst hatte einige Male bei der Untersuchung besonders gelungener Giemsa-Präparate des leicht akanthotischen, im übrigen jedoch unveränderten Hautepithels des Menschen Gelegenheit, mich von dem Vorhandensein von färberisch als plastinartige Stoffe anzusprechenden Stoffen im Zellprotoplasma zu überzeugen. Sie bilden ungemein zarte, oft guirlandenförmig gestaltete oder netzförmige Strukturen, die jedoch weder morphologisch, noch der Menge nach irgendeinen Vergleich mit der in Geschwulstzellen nachweisbaren „Plastinreaktion“ vertragen. Die erwähnten schwer festzustellenden Stoffe stellen vielleicht die „Muttersubstanz“ für die Ausbildung der „Plastinreaktion“ dar. Denn es ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die in jeder Körperzelle anzunehmenden Stoffe unter dem Einfluß des blastogenen Prinzips sich vergrößern und derart die Baumaterialien für die Zusammensetzung der verschieden geformten und im Zellprotoplasma verschiedenartig angeordneten „Plastinreaktion“ beisteuern.



Wenn ich somit die „Platinreaktion“ von vorgebildeten, autochthonen Materialien des Zelleibs ableite, so muß fernerhin auch darauf hingewiesen werden, daß sich kein irgendwie nachweisbarer Zusammenhang der „Platinreaktion“ mit vorgebildeten Bestandteilen des Zelleibs, wie Mitochondrien, Neutralrotgranula usw. erbringen läßt.

Die „Platinreaktion“ ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

1. Durch besondere *Form* und *Anordnungsverhältnisse* im Zelleib, bzw. durch *charakteristische Lagebeziehungen zum Kern*.
2. Durch ihre besondere, oben erwähnte *Färbefähigkeit*.
3. Durch eine in einer Reihe von Fällen nachweisbare *Entwicklung*; sie zeigt fortschreitendes Wachstum und in späteren Stadien allmählichen Schwund der platinartigen Substanz und dementsprechend Ersatz durch eine außerordentliche Anzahl kleiner, heller, keine Farbe annehmender Körperchen, die dicht nebeneinander mosaikartig gelagert, häufig zu *dachartigen* Formationen zusammentreten und daher mit der Bezeichnung *Stegosomen* („Dachkörperchen“) belegt wurden. Die „Platinreaktion“ stellt dann gewissermaßen das Gerüstwerk dar, in das die Stegosomen eingelagert sind.
4. Durch ihr Auftreten ausschließlich im Leibe der Geschwulstzellen, während sie im Kern (und im Archoplasma) vermißt wird.
5. Durch ihren Nachweis in Passagen (bei tierischen Geschwülsten).
6. Durch ihr Fehlen im Vergleichsmaterial.

In *morphologischer* Hinsicht konnten in den bisherigen Untersuchungen vier Typen der „Platinreaktion“ wahrgenommen werden:

a) Die *paranucleäre* Form, z. B. besonders klar in den großen Rousmakrophagen ( $\gamma$ -Zellen) (Abb. 1), aber auch in zahlreichen anderen Geschwulstzellen (Mäusesarkom, Mäusecarcinom, Carcinoma mammae, Carcinoma flexurae lienalis, Lymphknotenmetastasen von Magenkrebs usw.) (Abb. 3, 9, 10). Speziell an den Rousmakrophagen konnten zwei *Spielarten* unterschieden werden:

1. Verschieden große, unregelmäßig begrenzte, dicht neben dem Kern oder in geringer Entfernung von diesem gelegene „Massen“ (Abb. 1 a—g) oder
2. „Kappen“, „Hauben“ oder in „Hufeisenform“ dem Kern aufgesetzte Formationen, und zwar *stets die periphersten Kernpole miteinander verbindend* (Abb. 1 i—o).

Eine typische *paranucleäre* Form stellt fernerhin auch die beim Adenocarcinoma mammae oder Adenocarcinoma ovarii auftretende, stets gegen die Lichtung der Tubuli gekehrte „kappenförmige“ Platinreaktion dar.

b) Die *perinucleäre* Form, die sehr selten in den großen Rousmakrophagen; häufiger in den  $\alpha$ -Zellen des Roussarkoms (Abb. 1 v—x), namentlich in Lungenmetastasen aufzufinden war und besonders

reichlich beim Carcinoma solidum medullare mammae zur Beobachtung gelangte. Auch hier ließen sich zwei Varianten unterscheiden:

1. Bloß einem Kernpol unmittelbar aufsitzende, kalottenförmige, verschieden mächtig ausgebildete, in der Regel homogene „Hauben“,

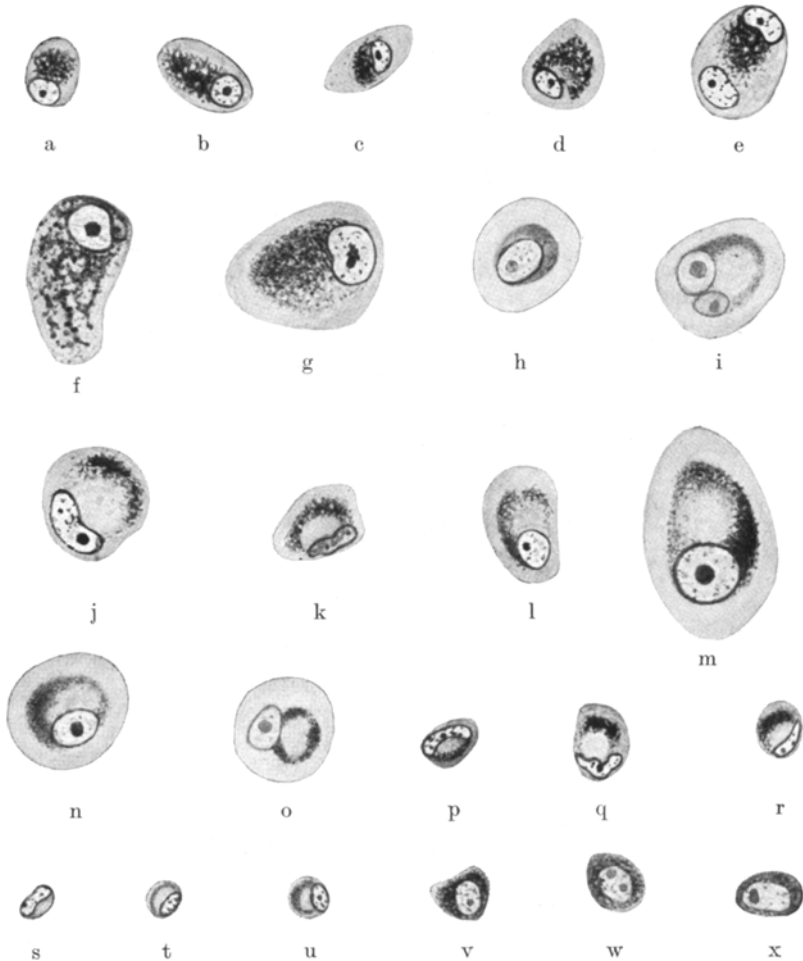


Abb. 1. Hühnersarkom a—x. Sämtliche Abbildungen sind früheren Arbeiten entnommen. Fixation in Zenker oder Helly, Giemsa-Färbung. Immersion  $\frac{1}{12}$ , Ok. 4.

die besonders häufig im Krebsparenchym und in den metastatisch erkrankten Lymphknoten bei Brustdrüsenkrebs anzutreffen waren (Abb. 9 a—c) und

2. dem Kern direkt anliegende, und ihn ganz oder teilweise umfassende, in den einzelnen Abschnitten des Kernumfanges mitunter

verschieden breite, hüllenartige, sehr scharf begrenzte „Massen“. Bei mächtiger Ausbildung stellen sie eine ausgesprochene, von der Kernmembran mühelos zu unterscheidende Bildung dar, während sie, falls sie besonders schmal sind, fast wie eine bloße Verdickung der Kernmembran erscheinen (Abb. 9 d und e).

Wie schon in früheren Arbeiten (z. B. bei der Schilderung des Brustdrüsenkrebses) auseinandergesetzt worden ist, hat man bei den innerhalb der Krebszapfen dicht nebeneinander liegenden Zellen zuweilen Gelegenheit, die hellen Kerne gewissermaßen in den Maschen eines blaugefärbten Netzes wahrzunehmen. Die Untersuchung mit stärkeren Linsen läßt dann die blauen *perinucleären* „Plastinreaktionen“ erkennen und klärt das hier angeführte, bei oberflächlicher Betrachtung einigermaßen verwirrend wirkende Gewebsbild auf.

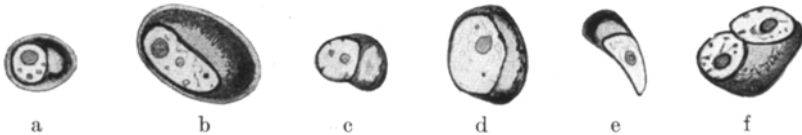


Abb. 2. Mäusesarkom a und b; Mäsecarcinom c–f.

c) *Übergangsformen*, wie sie vielfach in etwas größeren  $\alpha$ -Zellen des Hühnersarkoms, aber auch bei Mäusegeschwülsten und namentlich beim Brustdrüsenkrebs aufzufinden waren (Abb. 9).

Hier konnten allerlei Varianten von der perinucleären zur paranucleären Form verfolgt werden, von denen bloß die wichtigsten hier erwähnt sein mögen.

Als *extreme* Typen sind einmal diejenigen zu bezeichnen, bei denen die perinucleäre „Plastinreaktion“ nur an einer Seite etwas abgehoben ist und als mäßig gekrümmter Bogen verläuft und ferner solche, bei denen die „Plastinreaktion“ auf der einen Seite dem Kern anliegt, während sie auf der gegenüberliegenden die Form einer mächtig ausgebildeten, ein deutliches Archoplasma umfassenden „Kappe“ angenommen hat.

Mitunter findet man auch Übergangsformen, in denen die perinucleäre „Plastinreaktion“ allseits von der Kernmembran abgehoben ist und den Kern nach Art eines *Reifens* umfaßt: „Reifenformen“ (Abb. 9h). Wie man sich an geeigneten Präparaten überzeugen kann, läßt sich der in der Regel dunkelblau gefärbte „Reifen“ mühelos von der Zellmembran abtrennen.

d) Schließlich ist noch eine *vierte* Form der „Plastinreaktion“ anzuführen, die in den bisherigen Untersuchungen nur bei einzelnen Geschwülsten, namentlich in den cuboidalen Zellen ( $\beta$ -Zellen) des Rous-sarkoms (Abb. 11 a–c) des weiteren in Hautmetastasen nach einem Krebs des Nabels und nach einem Bronchuscarcinom (?) (Abb. 11 d–f) zur Beobachtung gelangte. Bei dieser Formvariante liegt der Zellkern

zentriert oder mehr oder weniger peripher verschoben und die „Plastinreaktion“ stellt einen dunkelblau bis blauvioletten, oft mächtig ausgebildeten, fast vollkommen *zellperipher* angeordneten „*basophilen Randstreifen*“ dar, der vom Kern durch granuliertes Protoplasma in der Regel *vollkommen abgetrennt* ist.

An dieser Stelle sei auch auf die bisher in einzelnen Fällen von Carcinoma solidum der Brustdrüse festgestellten eigenartigen „Plastinfäden“ hingewiesen, die nach Art *spinnwebewebeähnlicher* Gebilde die

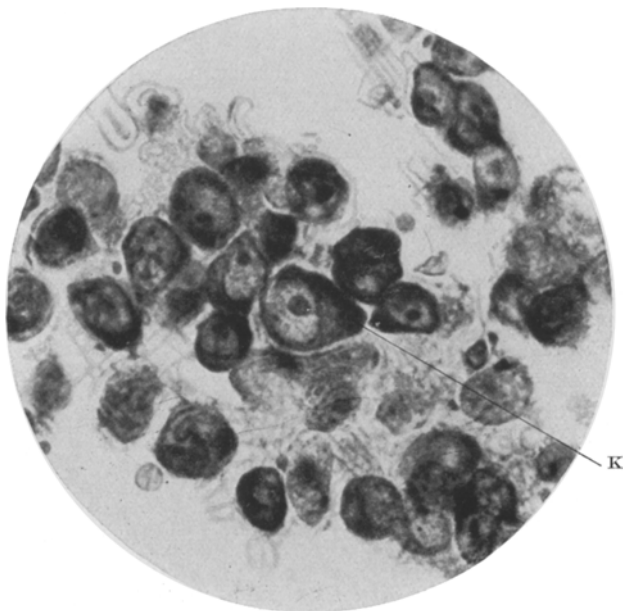


Abb. 3. Mäusekrebszelle mit „Kappe“ (K). 1400fache Vergr.

Grenzen der Geschwulstzellen überschreiten, einzelne Kerne korbförmig umgeben und nach den verschiedensten Richtungen ziehen, wobei sie die Kernoberfläche als Stützpunkte benützen (Abb. 12). Diese Struktur-bilder verdienen besondere Beachtung, weil sie sich nicht mehr auf die Einzelzelle beschränken, vielmehr die Nachbarstruktur der Geschwulstzellen betreffen. Ich komme auf sie noch kurz in einer späteren Arbeit zurück.

Wie schon an verschiedenen Stellen dieser Arbeit angedeutet worden ist, wird die *Form* der „Plastinreaktion“ *zum Teil* sicherlich auch durch das an Umfang zunehmende *Archoplasma* beeinflusst. Besonders deutlich läßt sich dies an den großen Makrophagen des Hühnersarkoms verfolgen (Abb. 1 i—n). Daß zum Teil auch *Lage- und Formveränderungen des Kernes* der Geschwulstzelle durch das wachsende Archoplasma herbei-

geführt werden, wurde ebenfalls schon zu wiederholten Malen in früheren Mitteilungen berührt. Namentlich wird hierdurch die so häufig anzutreffende *exzentrische* Verlagerung des Kernes, die schon 1845 *Lebert* bekannt gewesen ist, erklärt. Höchstwahrscheinlich spielen die mechanischen Einflüsse überhaupt eine in der Architektonik der Geschwulstzelle nicht zu unterschätzende Rolle.

Bei kleineren Geschwulstzellen (z. B. in den  $\alpha$ -Zellen des Roustumors), die ein Archoplasma oft vermissen lassen, ferner bei den im dichten Zellverband aneinandergepreßt liegenden Epithelzellen des Brustdrüsenkrebses begegnet man fast immer nur der *perinucleären* Form der „Plastinreaktion“, die sich, entsprechend den bestehenden engen räumlichen Verhältnissen innerhalb der Geschwulstzelle auf eine Massierung in dem dem Kerne unmittelbar angrenzenden Anteil des Protoplasmas beschränken muß (Abb. 1 v—x; Abb. 9 a—e). Daß diese Ansicht höchstwahrscheinlich zutreffend sein dürfte, geht auch daraus hervor, daß in den größeren Zellen dieser Geschwülste, — z. B. im Rindenanteil metastasisch erkrankter Lymphknoten nach Carcinoma mammae, wenn die Zellen sich aus dem Verband befreiend, als „wuchernde Einzelzellen“ ein eigengesetzliches Dasein erlangen —, die „Plastinreaktion“, nach Ausbildung eines Archoplasma, kappenförmig abgehoben wird und sich ausschließlich als „*paranucleäre*“ Form präsentiert.



Abb. 4. Rattensarkom a—c.

Die *Größe* und *Mächtigkeit* der Ausbildung der „Plastinreaktion“ hängen im allgemeinen mit der Größe der Geschwulstzellen zusammen. Die „Plastinreaktion“ erscheint fadenförmig dünn in den kleinsten  $\alpha$ -Zellen des Hühnersarkoms (Abb. 1 s und t) (in den sog. „indifferenten Blastemzellen“) und erreicht andererseits mächtige Ausmaße in den  $\gamma$ -Zellen oder in den „Zellriesen“ des Nävuskrebses (Abb. 8 a—d), während sie in den Mäusegeschwülsten oder beim Rundzellensarkom des Menschen usw. den größten Schwankungen unterliegt (Abb. 2, 4, 6). Mitunter (z. B. beim Carcinoma mammae) kann die „Plastinreaktion“ auch derart zart ausgeprägt sein, daß ihre Wahrnehmung und einwandfreier Nachweis Schwierigkeiten begegnet.

Schließlich sei auch hier erwähnt, daß das *färberische* Verhalten der „Plastinreaktion“, je nach der Art der gelungenen Giemsa-Färbung und des hierfür mehr oder weniger geeigneten Gewebszustandes des Geschwulstmateriales Unterschiede aufweist. Unter günstigsten Umständen festgestellt, zeigt sie einen dunkelblauen oder blauvioletten Farbenton. Andere Farbentönungen, wie schwachbläulich, schmutzigviolett oder bloß schattenhafte Färbung sind die Folgen der durch verschiedene Umstände (wie *beginnende* Cytolyse oder Abstumpfung des Säuregehaltes

der Geschwulstzelle usw.) bedingten Beeinflussung, bzw. die Ergebnisse der noch zu besprechenden *Evolution* der „Plastinreaktion“.

Die „Plastinreaktion“ ist nach *Gram* nicht darstellbar.

Auf Grund der hier ausführlich gegebenen Schilderung glaube ich die „Plastinreaktion“ im Plasma der Geschwulstzellen nicht etwa als Zustandsänderung vorgebildeter Zellorganellen, sondern als *neuartige Struktur eigener Art* des Protoplasmas hinstellen zu dürfen. Wie zahlreiche Zellbilder bei *einzelnen* Gewächsen (Roustumor, Mäusesarkom usw.)

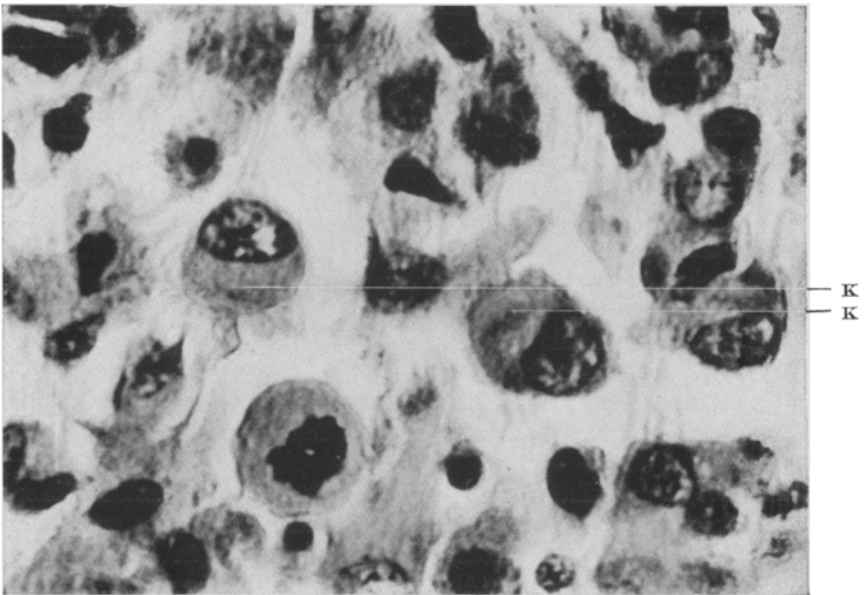


Abb. 5. Rattensarkom. Zellen mit vom Protoplasma differenzierter „Kappe“ (K).  
Etwa 1600fache Vergr.

(Abb. 13) lehren, stellt die „Plastinreaktion“ das Gerüstwerk dar, in welches die *Stegosomen* in größten Mengen haufenweise eingelagert sind. Schwindet die basophile „Masse“, so treten die *Stegosomen* deutlich hervor, wobei jedoch Form und Größe bzw. Umfang des Gerüstwerkes beibehalten werden. Alle diese Umstände sprechen sicherlich gegen die Vornahme einer degenerativen Zellveränderung, wie sie schon so oft bei der Entdeckung neuer wichtiger Zellbefunde von seiten cytologisch wenig erfahrener Forscher gemacht worden ist.

In allen diesen Untersuchungen fällt die besonders ausgesprochene *Regelmäßigkeit* auf, mit der sich die strukturellen Veränderungen in Gestalt von *Dächern* oder in *Hufeisenformen* usw. im Protoplasma der Geschwulstzellen ausbilden (Abb. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 usw.). Man gewinnt

den Eindruck, daß sich *Formationen von ausgeprägter Symmetrie in der Einzelzelle der Geschwulst entwickeln*, ähnlich wie auch im Makrokosmos höchste Regelmäßigkeit in der Ausbildung und in den gegenseitigen Anordnungsverhältnissen der Organe tierischer und pflanzlicher Lebewesen zur Wahrnehmung gelangt.

Aus den gemachten Ausführungen geht hervor, daß die „Plastinreaktion“ des Cytoplasmas, entsprechend den einzelnen Gewächstypen und abhängig von der Tierart, von der Zellgröße und von der Nachbarstruktur der Zellen usw. zwar unter verschiedenen Formen auftritt und verschieden stark ausgeprägt ist, daß jedoch stets das gleiche



Abb. 6. Rundzellensarkom (Mensch).

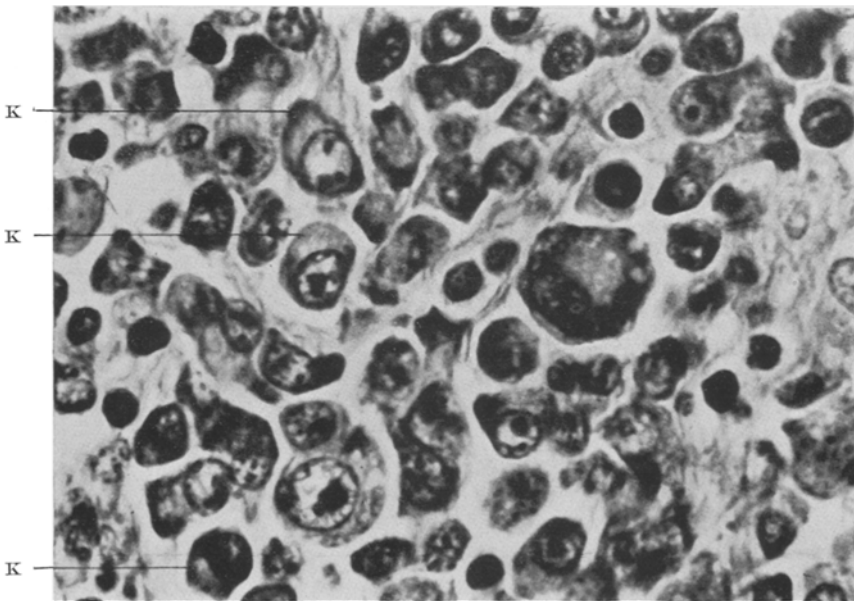


Abb. 7. Rundzellensarkom. Mikrophotogramm. 1392fache Vergr.

*Grundprinzip gewahrt erscheint.* Dem muß noch hinzugefügt werden, daß bei einer Reihe von Geschwülsten die Formvarianten der „Plastinreaktion“ mit einer gewissen Regelmäßigkeit wiederkehren. Man begegnet beispielsweise beim Brustdrüsenkrebs häufig mächtig ausgeprägten perinucleären Formen, deutlichen „Reifenformen“ und Kappen. In zwei Lymphknotenmetastasen nach Carcinoma uteri fanden sich, entsprechend der Kleinheit der Zellen, unscheinbare, meist kappen-

oder reifenförmig gestaltete „Plastinreaktionen“, die erst bei eingehender Untersuchung festzustellen waren (Abb. 10i, j und k). Die  $\gamma$ -Zellen des Hühnersarkoms, die einzelliegenden Zellen des Rundzellensarkoms, die Zellriesen des Nävuskrebses, die im Netz wuchernden Zellen des Mäusesarkoms und Mäusechondroms, die Geschwulstzellen in einer

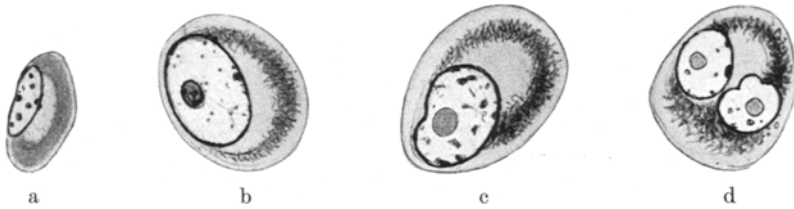


Abb. 8. Nävuskrebs a—d.

Hautmetastase nach Nabelkrebs usw., bieten in morphologischer Hinsicht ungemein typische Bilder der „Plastinreaktion“ dar, die ohne weiteres die Aufmerksamkeit des Mikroskopikers auf sich lenken.

Wenn ich nun zur Besprechung der *Diagnose* der „Plastinreaktion“ übergehe, so muß zunächst hervorgehoben werden, daß nur ein verhältnismäßig geringer Bruchteil des jeweiligen Gewächsmaterialies die

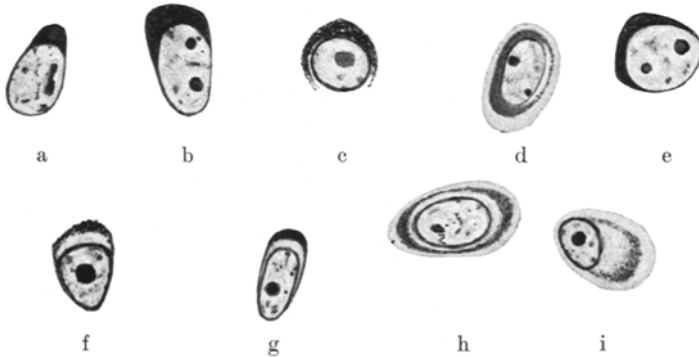


Abb. 9. Brustdrüsenkrebs a—i.

Bedingungen sämtlich in sich vereinigt, die für das genaue Erfassen des Baues der Zellen erforderlich sind. Ungemein häufig weist der überwiegende Anteil der Geschwulst im Zeitpunkt der Untersuchung bereits Veränderungen auf, die den eigenartigen Bau der Zellen verwischen und die cytologische Untersuchung erschweren oder sogar unmöglich machen. Es handelt sich daher auch um schwierigere Untersuchungen, an die man nur bei besonderem Vertrautsein mit den Methoden der cytologischen Arbeitstechnik herantreten sollte.

Um der „Plastinreaktion“ gerecht zu werden, darf sie nicht allein als morphologisches Merkmal der Geschwulstzelle, sondern als *Ausdruck*



einer eigenartigen und tiefgehenden Erkrankung des Zellprotoplasmas betrachtet werden, wobei die „Plastinreaktion“, wie bereits angeführt, durch *Beständigkeit* ihres Vorkommens, durch das Vorhandensein einer *Entwicklung* und durch die Möglichkeit ihres *Nachweises in theoretisch* endlosen Passagen (bei tierischen Geschwülsten) gekennzeichnet ist.

Wenn auch die Frage der *endgültigen* wissenschaftlichen Beurteilung der „Plastinreaktion“ naturgemäß großen Schwierigkeiten begegnet, so ist es doch klar, daß schon die beschriebenen Zellveränderungen *an sich* und unabhängig von jeder ihnen zuteil werdenden Deutung als *völlig neue Tatsachen* einen Fortschritt unserer Erkenntnisse von den Geschwülsten beinhalten. Darüber hinaus wird man sich aber bemüßigt

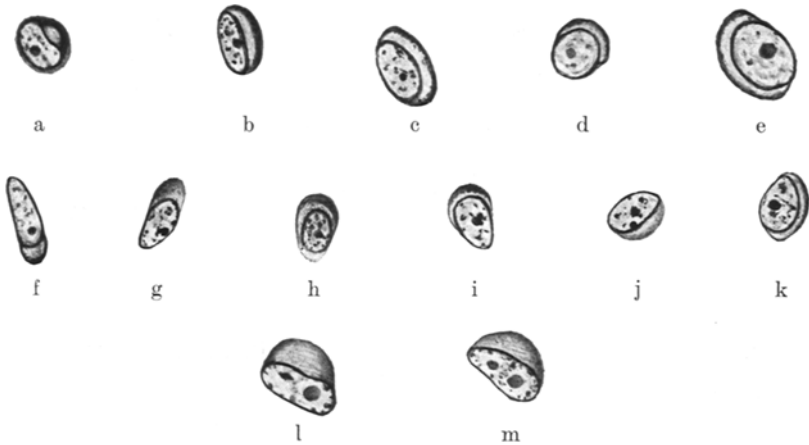


Abb. 10. Aus Hautmetastase nach Nabelkrebs a–c; Basalzellenepitheliom d–f; Carcinoma coli g–h; Lymphknotenmetastase nach Gebärmutterkrebs i–k; aus Lymphknotenmetastase nach Magenkrebs l–m.

fühlen, der Frage der Bedeutung und namentlich der *Spezifität* der „Plastinreaktion“ näherzutreten, somit zu erwägen, ob die geschilderten Befunde nur ein Attribut der Geschwulstzelle und keiner anderen normalen oder kranken tierischen Zelle sind.

Soll einem bei einem Blastom vorkommenden mikroskopischen Befund eine besondere, *spezifische* Rolle beigelegt werden, so muß man die Erfüllung folgender *vier* Bedingungen fordern:

1. Der Befund muß *in* der Zelle zu erheben sein.
2. Er muß unbedingte *Beständigkeit* aufweisen (somit in jeder Passage tierischer Geschwülste, bzw. bei jedem Auftreten der betreffenden menschlichen Geschwulst festzustellen sein).
3. Er muß in *größter Menge* enthalten sein; theoretisch ausgedrückt: in jeder unter günstigen Bedingungen zur Beobachtung gelangenden, wohlherhaltenen Geschwulstzelle und

4. der Befund muß, als Ausdruck der *Reaktion* eines Bestandteiles der Geschwulstzelle auch in morphologisch-struktureller Hinsicht in besonderer Weise gekennzeichnet sein.

Diese Forderungen erscheinen bei einer Reihe von Geschwülsten, die wie das Mäusesarkom oder Mäusecarcinom usw. günstige Beobachtungsverhältnisse bieten, erfüllt und ich glaube daher für die spezifische Rolle der „Plastinreaktion“ eintreten zu müssen. Bei dieser Auffassung gelangen wir auch zur Annahme, daß *die Krebszelle besondere Stoffe enthält*, und nachdem die „Plastinreaktion“, theoretisch ausgedrückt, in jeder Geschwulstzelle zur Ausbildung gelangt, so muß die Menge der in

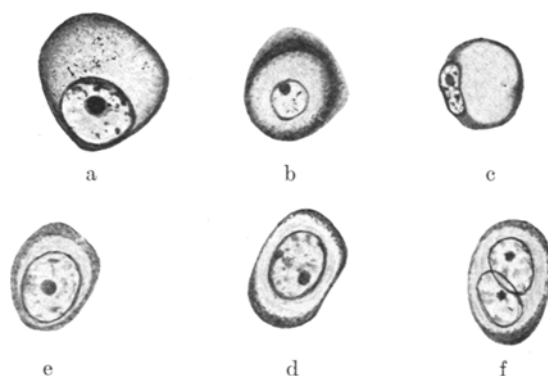


Abb. 11. Hühnersarkom kuboidale Zellen a—c; Hautmetastase nach Bronchialkrebs (?) d—f.

Geschwülsten vorkommenden „spezifischen Substanzen“ (von saurem Eiweißcharakter) als sehr beträchtlich bezeichnet werden.

In *technischer* Hinsicht wird man, um die Einzelheiten der „Plastinreaktion“ näher zu erfassen, immer wieder auf das intraperitoneal geimpfte Mäusesarkom zurückkommen müssen. Hier liegen — namentlich bei Verarbeitung der im Netz wachsenden *jüngsten* Gewächsanteile bzw. im „Hodenversuch“<sup>1</sup> — außerordentlich günstige Beobachtungsverhältnisse vor. Wir haben es hier gewissermaßen mit einer *natürlichen Zellkultur* in einem flüssigen Medium zu tun. Dieses Material habe ich daher geradezu als *klassisches Studienobjekt* bezeichnet, das regelmäßig die „Plastinreaktion“ und beim Studium der isoliert im Netz wuchernden Zellen sämtliche die Entwicklung der „Plastinreaktion“ betreffende Einzelheiten, ihren Ersatz durch Stegosomen, sowie schließlich die Strukturverhältnisse der Teilungszellen ungemein klar erkennen läßt. Dieses Geschwulstmaterial stellt im cytologischen Sinn gewissermaßen ein Gegenstück zu der in Versuchen mit Vaccine oder Herpes herangezogenen

<sup>1</sup> Siehe die Mitt. XI der „Erg. cytol. Untersuchungen an Geschwülsten“. Z. Krebsforschg 31 (1930).

Kaninchenhornhaut dar und *es sollte daher von keinem vernachlässigt werden, der sich mit dem Erfassen des feineren Baues der Geschwulstzelle zu beschäftigen gedenkt.*

Im Sinne dieser Ausführungen ist somit das Studium der Zellstruktur bei ausschließlicher Verwendung *menschlicher* Geschwülste durchaus unzureichend, um den Begriff der „Plastinreaktion“ zu erfassen; die Nichtberücksichtigung dieser in technischer Hinsicht wichtigen Forderung müßte zu durchaus unrichtigen Vorstellungen über die Struktur der Geschwulstzelle führen.

Beim Rückblick auf die große in vorliegender Arbeit herangezogene Geschwulstreihe des Menschen und der Tiere gelangt man zur Ansicht, daß die „Plastinreaktion“ zwar einem grundsätzlich *einfach zu formulierenden Vorgang* entspricht, daß sich jedoch ein mannigfacher Wechsel der Zellbilder bei den einzelnen Geschwülsten kundgibt, abhängig von den einzelnen Phasen im Ablauf der Reaktion und beeinflußt von der ganzen Reihe der obenerwähnten Faktoren (s. S. 112 ff.). Man findet das eine Mal die „Plastinreaktion“ kaum angedeutet, während sie ein anderes Mal färberisch und strukturell in voller Schärfe ausgeprägt ist. Man begegnet somit beim eingehenden Studium der Geschwülste einerseits Zellen, die teils wegen geringen Umfanges und mangelhafter Färbung, teils wegen der nicht sehr charakteristischen Gestaltung der „Plastinreaktion“ kein besonders typisches Bild erkennen lassen, andererseits Geschwulstzellen, die außerordentlich deutlich alle Einzelheiten des Zellvorganges aufweisen. Man beachte die in den einzelnen dieser Arbeit beigegebenen Abbildungen angeführten Zellbilder, die durchaus charakteristischen Veränderungen des Leibes der Geschwulstzellen entsprechen.



Abb. 12.  
Brustdrüsenkrebs.

In kleinen Zellen, wo infolge der engen Raumverhältnisse die Beobachtung erschwert ist, könnte man den Eindruck gewinnen, daß die „Plastinreaktion“ bloß einer Verdickung des peripheren Anteiles des Zelleibes entspricht. Bei vergleichenden Untersuchungen mit bedeutend größeren Geschwulstzellen (z. B. in Rousmakrophagen oder im Nävuskrebs usw.), die sich für die Beurteilung der Struktur besonders eignen, läßt sich mühelos feststellen, daß die im Protoplasma zur Ausbildung gelangte „Plastinreaktion“ keinesfalls unmittelbar am Zellrand gelegen ist, vielmehr noch von einem unversehrten, verschieden breiten Anteil acidophilen Protoplasmas umrahmt wird (Abb. 1 und 8).

Man wird ferner nicht außer acht lassen dürfen, daß nicht etwa die Kernverschiebung oder das Auftreten des Archoplasmas und des weiteren auch nicht die peripherische Anordnung der „Kappen“ die wesentlichen Merkmale der Geschwulstzelle abgeben. Dieses Trias cytologischer Einzelheiten besitzt vielmehr nur *sekundären* Charakter und stellt zum Teil

bloß das Ergebnis der in den betreffenden Geschwulstzellen vorherrschenden mechanischen Verhältnisse dar.

Von *grundlegender* Bedeutung ist bloß das *Auftreten* der „*Plastinreaktion*“ *an sich*, wobei der ganze Wechsel von *perinucleären* Formen (bei zentral gelegenem Zellkern und beim Fehlen eines Archoplasma) zu den „*Reifenformen*“ und zu den *unipolaren* Formen (Abb. 9g; Abb. 10f, g, i), zur Bildung von *Dächern*, *Kappen* und *Hufeisenformen* (die noch von einem beträchtlichen Anteil eosingefärbten Plasmas umgeben sind), des weiteren zur Ausbildung des „*basophilen Randstreifens*“ und der gegen das Lumen *gleichgerichteten* „*Kappen*“ (beim Adenocarcinom der Mamma und des Ovars) und zum Auftreten der *Stegosomen* nach Schwinden der Plastinsubstanz verfolgt werden kann (Abb. 13). Es ist daher notwendig, sich durch Heranziehen eines großen Geschwulstmaterials und Ausfindigmachen aller hier erwähnten typischen Zellbefunde eine *richtige* Vorstellung von den *Formen* und dem *Entfaltungskreis* der „*Plastinreaktion*“ und hierdurch auch von der *Eigenart* der Zellveränderung zu verschaffen. Durch eine eingehende Analyse des Zellvorganges wird man sich schließlich vor einer Verwechslung der Struktur der Geschwulstzellen mit der anderer Zellen (z. B. Plasmazellen) schützen können, bei denen sich zwar ebenfalls periphere Kernverschiebung, Archoplasmaausbildung und peripherisches, basophiles Plasma in Kappenform wahrnehmen lassen, hingegen die gesamte oben geschilderte *Evolution* und das *zelltopographische Verhalten zum Kern* (z. B. die Ausbildung rein perinucleärer Formen beim Fehlen des Archoplasma) *vermißt werden*.

Bei einzelnen Geschwulstformen wären die Zellveränderungen der Deutung sehr schwer zugänglich gewesen, wenn es mir nicht in systematischen Untersuchungen an tierischen und menschlichen Geschwulstzellen gelungen wäre, die für den Bau letzterer immer wiederkehrende eigenartige Note nachzuweisen. In vorliegenden Studien konnte gewissermaßen *eine ganze Skala* der die „*Plastinreaktion*“ betreffenden *Varianten* aufgestellt und letztere durch vergleichende Untersuchungen auf eine *gemeinsame Formel* gebracht werden. Den Nachprüfern meiner Befunde muß daher auch nahegelegt werden, ein großes und verschiedenartiges menschliches und tierisches Geschwulstmaterial heranzuziehen, um sich von der Richtigkeit der gemachten Angaben zu überzeugen.

Aus allen diesen Auseinandersetzungen ist zu entnehmen, daß die Diagnose der „*Plastinreaktion*“ in zahlreichen Fällen leicht ist, mitunter sich aber auch schwierig gestalten kann. Man lege hier auf typische und prägnante Formen besonderen Wert. Ferner soll die Annahme der „*Plastinreaktion*“ (ähnlich wie beim Studium der *Guarnierischen* Körper und der „*Herpeskörperchen*“ sowie eines jeden anderen cytologischen Befundes) nur dann gemacht werden, wenn sie sich in *zahlreichen* Zellen und in mannigfachen Übergangsformen feststellen läßt, derart, daß man

den Eindruck eines besonderen, regelmäßig (eventuell im Tierversuch in Passagen) wiederkehrenden, *gesetzmäßigen* Vorganges gewinnt.

Auch die bereits mehrfach betonte *Hinfälligkeit* der „Plastinreaktion“ und der sich daraus ergebende Umstand, daß nur einzelne Schnittanteile deutlich die Befunde hervortreten lassen, sind diagnostisch zu verwerten. Im Zweifelfall empfiehlt es sich, ein gut gelungenes Präparat zum Vergleich heranzuziehen. Daß eine besonders eingehende Untersuchung nach cytologischen Grundsätzen hier erforderlich ist, liegt auf der Hand.

Für die Bedeutung des beschriebenen Zellvorganges spricht schließlich der Umstand, daß er in grundsätzlich übereinstimmender Art in der Tierreihe (Huhn, Maus, Ratte) und beim Menschen in Geschwülsten verschiedenster Gewebssysteme (Haut, Brustdrüse, Eierstock, Dickdarm, Lymphknoten usw.) aufgefunden werden konnte.

In *praktisch-diagnostischer* Hinsicht kann der Nachweis der „Plastinreaktion“ für die einwandfreie Sicherstellung der Blastomnatur eines Gewebes mitunter Beachtung beanspruchen. Im allgemeinen liegen jedoch häufig nicht ganz zweckentsprechende Bedingungen für die Ausführung einer exakten cytologischen Untersuchung namentlich menschlicher Geschwülste vor; dementsprechend kommt vorliegenden Ergebnissen zunächst hauptsächlich erkenntnis-theoretische Bedeutung zu.

Daß die in normalen drüsigen Geweben und Adenocarcinomen (Brustdrüse, Eierstock usw.) häufig wahrzunehmenden der Lichtung der Tubuli zugekehrten, verschieden gestalteten, ein Sekretionsprodukt des Protoplasmas der Drüsenepithelien darstellenden Gebilde und Fortsätze von der „Plastinreaktion“ völlig abzutrennen sind, sei hier der Vollständigkeit halber erwähnt. In einzelnen Fällen ließen sich hier Formen nachweisen, die wegen ihrer kappenförmigen Gestaltung große Ähnlichkeit mit einzelnen Varianten der „Plastinreaktion“ zeigten und gewissermaßen — in rein morphologischem Sinn — eine „Pseudoplastinreaktion“ darstellten.

An dieser Stelle sei auch darauf hingewiesen, daß man den im vorliegenden Abschnitt geschilderten Schwierigkeiten der cytologischen Forschung bekanntlich auch auf anderen Arbeitsgebieten begegnet. So sei aus dem Schrifttum über „Zelleinschlüsse“ und namentlich über *Guarnierische* Körper auf die große Summe der „Pseudoeinschlüsse“ und der „Pseudoguarnieri“ aufmerksam gemacht; desgleichen auf die den „Herpeskörperchen“ mitunter ähnlich sehenden degenerativen Veränderungen des Zellkernes bei der Salvarsandermatitis oder bei der kolloiden Kerndegeneration im Epithel der Kaninchenhornhaut<sup>1</sup>.

Schließlich dürfte es wohl überflüssig sein besonders hervorzuheben, daß die verschiedenen als „Einschlüsse“ bezeichneten Zellveränderungen im Parenchym der Geschwülste (wie sie sich z. B. bei *Borst* in größerer Zahl abgebildet vorfinden) mit meinen Befunden nichts zu tun haben.

In *Vergleichen* wurden völlig übereinstimmende Zellbilder vermißt. Man hat übrigens schon bei der Untersuchung von Geschwülsten häufig Gelegenheit, im gleichen Schnitt Vergleichsmaterial zu mikroskopieren, z. B. beim Mäusesarkom das lockere Bindegewebe in der Umgebung des Gewächses, die gewucherten Histiocyten im Netz, bzw. das Tubulus-

<sup>1</sup> Bezüglich näherer Angaben siehe meinen Beitrag im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen III. Aufl. Bd. 8, S. 359ff.

epithel des Hodens (in dem für den Stegosomennachweis bevorzugten „Hodenversuch“), fernerhin das Deckepithel bei metastatischen Krebsknötchen der Haut oder das Krebsstroma bei Darmcarcinomen. Bei diesen kann man sich auch durch vergleichende Betrachtung des krebsig entarteten Epithels mit dem normalen Epithel der den Krebs begrenzenden Darmschleimhaut leicht von der Spezifität des Vorganges in den Geschwulstzellen überzeugen. Hier sei auch auf die am Schlusse vorliegender Arbeit abgehandelte strukturelle Abgrenzung von Geschwulst- und Plasmazellen verwiesen und fernerhin auf die in einer weiteren Arbeit zu schildernden Ergebnisse der cytologischen Untersuchung sog. *gutartiger* Geschwülste die Aufmerksamkeit gelenkt.

### β) der Stegosomennachweis.

Als ein weiteres, besonders bemerkenswertes Attribut der Geschwulstzelle muß das Auftreten der Stegosomen bezeichnet werden, das vollkommen einwandfrei bisher allerdings nur beim Hühnersarkom, Mäusesarkom und beim Chondrosarkom der Maus festgestellt werden konnte. Bei anderen tierischen und bei menschlichen Geschwülsten konnte nur vereinzelte Male die Möglichkeit des Vorhandenseins von als Stegosomen anzusprechenden kleinsten, zierlichen, nicht färbbaren Körperchen verzeichnet werden<sup>1</sup>.

Den Grund für dieses eigenartige Verhalten der meisten Geschwülste kann derzeit nicht genau angegeben werden. Zahlreiche Erfahrungen, die ich beim Studium namentlich des Mäusesarkoms in den letzten Jahren gesammelt habe, scheinen dafür zu sprechen, daß eine besondere chemische Beeinflussung der sauren, die „Plastinreaktion“ aufbauenden Eiweißkörper vorausgehen muß, damit der optische Nachweis der Stegosomen gelingen soll. Denn erst mit dem schrittweise erfolgenden Schwinden der basophilen „Plastinreaktion“, die, wie bereits erwähnt, das Gerüstwerk darstellt, in das die Stegosomen eingelagert sind, kommen diese allmählich zum Vorschein. Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht auch der Umstand, daß, wie noch aus den später zu besprechenden Strukturverhältnissen der Teilungszellen hervorgehen wird, in den Mitosen häufig, bei entsprechender Auswahl des Untersuchungsmateriales, die Stegosomenhaufen ausgeprägt zur Wahrnehmung gelangen, nachdem es gesetzmäßig zur völligen Rückbildung der „Plastinreaktion“ im stark acidophilen Protoplasma dieser Teilungszellen kommt. Immerhin liegen hier einigermaßen verwickelte Verhältnisse vor, in die wir zunächst noch nicht völlig klaren Einblick nehmen können. Nach den Erfahrungen beim Mäusesarkom und Mäusechondrosarkom lassen sich die Stegosomen

<sup>1</sup> In jüngster Zeit ist es mir gelungen Stegosomen im *Ausstrichpräparat* von Geschwülsten in ganz außerordentlichen Mengen nachzuweisen und selbst färbereich darzustellen. Siehe Kap. XV und XVI meiner „Erg. cyt. Untersuchungen an Geschwülsten“. Z. Krebsforschg 1931.

vornehmlich in den *jüngsten* Zellgenerationen feststellen, während in älteren, dicht gehäuft nebeneinander liegenden Zellen die basophile „Plastinreaktion“ überwiegt. Wahrscheinlich spielen aber für das Hervortreten der Stegosomen noch andere Umstände, wie die H-Ionenkonzentration des Gewächsgewebes und manche uns gänzlich unbekannte Einflüsse eine Rolle.

Sicherlich kommt dem vermehrten Wasserangebot (bei der nach Impfung in die Bauchhöhle auftretenden Wassersucht) keine besondere Rolle zu, was schon daraus hervorgeht, daß im „Hodenversuch“ sowohl die Epithelien der Hodentubuli als auch die hie und da anzutreffenden gewucherten Histiocyten keine Stegosomen enthalten. An dieser Stelle müssen wir uns aber vor allem damit bescheiden, bloß die wesentlichsten Ergebnisse dieses Teiles der cytologischen Untersuchungen von Geschwülsten in Kürze anzuführen, wobei namentlich der in *methodischer* Hinsicht besonders wichtigen *versuchstechnischen* Anordnung gedacht sei, die die Feststellung der Stegosomen bei einzelnen tierischen Impfgeschwülsten regelmäßig gestattet. Wie in früheren Arbeiten eingehend auseinandergesetzt worden ist, geben sowohl die im Netz einzeln wuchernden, als auch die in der Nachbarschaft des Hodens im lockeren Bindegewebe mit großer Regelmäßigkeit aufzufindenden Geschwulstzellen ein besonders geeignetes Untersuchungsmaterial.

Die Stegosomen, die sich als winzige, zierliche, *traubenförmig* an einander angeordnete und in der Regel dicht beisammenliegende Körperchen darstellen und die Bausteine für die Ausbildung verschieden großer, scharf begrenzter, stark hervortretender Formationen im Protoplasma der Geschwulstzellen abgeben, sind *ausschließlich* an die „Plastinreaktion“ gebunden (Abb. 13). Sie weisen schon durch dieses Verhalten auf das Bestehen inniger Beziehungen der Körperchen zur Blastomzelle hin. Dementsprechend erscheinen auch Form und Größe der „Plastinreaktion“ stets gewahrt. Bei sehr dünner „Plastinreaktion“ liegen die Stegosomen in einer Reihe perlenschnurartig angeordnet (Abb. 13j). Hie und da fanden sich einzeln wuchernde Geschwulstzellen, die in der Nähe des Kernes eine leichte Einkerbung des die „Plastinreaktion“ tragenden mächtig ausladenden Cytoplasmas aufwiesen, wodurch diese Arbeitszellen, bei ausgesprochen ellipsoidaler Gestalt, an eine Tonnenfigur erinnerten. Außerhalb der Zellen kommen die Körperchen nie vor. Die Zahl der Stegosomen ist in gelungenen Präparaten außerordentlich beträchtlich; ihr Nachweis gelingt in fortlaufenden Passagen des in die Bauchhöhle verimpften Mäusesarkoms und -chondrosarkoms, wobei sämtliche morphologischen und zelltopographischen Merkmale der Körperchen beständig gewahrt bleiben. Sie lassen sich *nativ* auffinden, bei einiger Übung selbst in der kappenförmig gestalteten, nach Art eines Buckels dem Kern anhaftenden „Plastinreaktion“ und erscheinen als kleinste, zierliche, bei stärkerer Abblendung dunkle, scharf begrenzte

Gebilde. Auf ihr Verhalten in physikalischer und in chemischer Hinsicht wurde bereits in früheren Mitteilungen aufmerksam gemacht.

Die Stegosomen machen einen *corpusculären* Eindruck, wovon man sich namentlich bei Untersuchung mit Hilfe des *Stereomikroskops* überzeugen kann. Hier erscheint die Beobachtungsweise natürlicher, das Bild lebendiger mit räumlicher Wahrnehmung, bzw. mit ausgezeichneter Tiefensicht. Ich habe zu meinen Untersuchungen ein von der Firma Reichert überlassenes Mikroskop verwendet. Giemsa-schnitte, in denen die Stegosomen vielfach noch von der basophilen „Plastinreaktion“

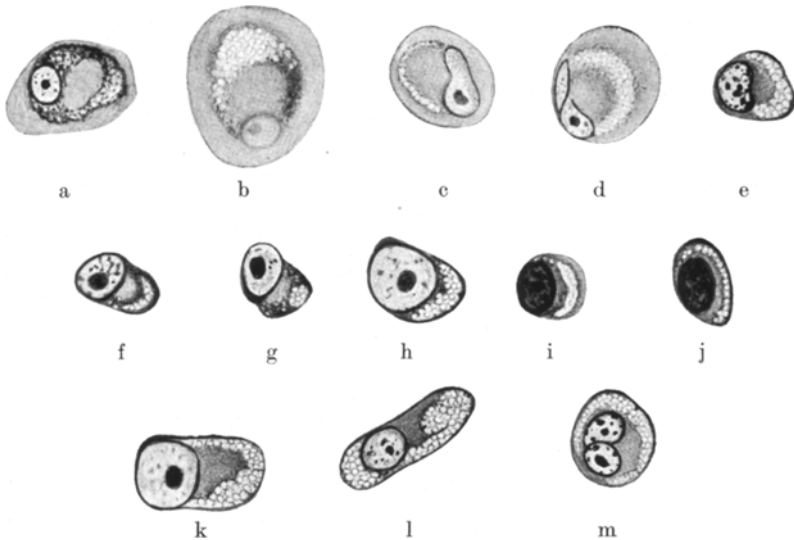


Abb. 13. Hühnersarkom a-e; Mäusesarkom f-m. Ersatz der „Plastinreaktion“ durch Stegosomen.

umrahmt und bedeckt sind und daher auch etwas kleiner erscheinen, sind für Untersuchungen mit Hilfe des *Stereomikroskops* weniger geeignet als gut gefärbte Hämatoxylin-Eosinschnitte, in denen die Stegosomen sehr plastisch und scharf hervortreten. Auch in Mitosen zeigen die Körperchen bei stereoskopischer Untersuchung das gleiche prägnante Bild. Sie stellen nicht selten stäbchenförmige, schlankere und plumpere, unter verschiedenen Winkeln zueinander gelagerte Gebilde dar, mit scharfen Rändern versehen und erscheinen mattweiß und daher weniger lichtdurchlässig, als die im Vergleichsmaterial (vacuoläre Degeneration der Niere, fettige Degeneration der Leber usw.) untersuchten Vakuolen, denen offenbar andere Lichtbrechungsverhältnisse zukommen. Nachdem die Zellen bei stereoskopischer Betrachtung in verschiedenen Höhen gelagert erscheinen, empfiehlt es sich, die oben befindlichen heranzuziehen. In geeigneten Zellen erkennt man, daß die Stegosomenforma-



tionen, im Vergleich mit dem etwas tiefer gelegenen Protoplasma und Archoplasma stärker vorspringen, während die mit Kernfarbstoffen stark gefärbte chromatische Figur am stärksten vorragt. Nachdem die Zellen ungemein durchsichtig erscheinen, stellt ihre Untersuchung mit Hilfe des Stereomikroskops ein kaum zu übertreffendes Verfahren für die genaue Wahrnehmung sämtlicher die Struktur der Geschwulstzellen betreffenden Einzelheiten dar und sollte diese Methode weitesten Eingang in die mikroskopische Erforschung der Geschwülste finden. Die Körperchen scheinen aus kleinsten Anteilen einer verdichteten Masse zu bestehen, wobei sie, wie durch eine Art Kittsubstanz, eng nebeneinander angeordnet sind, ohne jedoch zu konfluieren. Sie sind, nach meinen Erfahrungen, nicht etwa als das Ergebnis eines degenerativ-vacuolären Vorganges im Cytoplasma der Geschwulstzelle zu betrachten. Dagegen sprechen zahlreiche Momente, wie das außerordentlich charakteristische, morphologische Bild der aus Stegosomen aufgebauten Formationen an sich, das Ergebnis der nativen und der stereoskopischen Untersuchung, das Fehlen in Vergleichspräparaten, vor allem aber das Auftreten der Stegosomen im Cytoplasma *mitotisch* sich teilender Geschwulstzellen des Mäusesarkoms und -chondrosarkoms in großen Mengen und mit besonderen, weiter unten anzuführenden *gesetzmäßigen Anordnungsverhältnissen* in den einzelnen Phasen der Karyokinese. Ich glaube daher, auf Grund aller dieser Wahrnehmungen die Ansicht vertreten zu dürfen, daß die Stegosomen als ein wesentlicher Bestandteil der Geschwulstzellen des Roustumors, des Mäusesarkoms und -chondrosarkoms und vielleicht auch anderer Geschwülste zu betrachten sind. Schließlich sei hier auch angeführt, daß die Stegosomen ein durchaus einförmiges Bild bieten und daß kein Anhaltspunkt für das Vorhandensein etwa eines komplizierten Formenkreises spricht.

Gelangt man auf Grund der an einer Reihe tierischer Geschwülste vorgenommenen Untersuchungen zur Annahme, daß die „Plastinreaktion“ bloß die Hüllensubstanz und das Gerüstwerk für die Stegosomenformationen abgibt, so wird man sich veranlaßt fühlen, die gleiche Rolle auch den basophilen „Kappen“ und „Hauben“ in Geschwülsten beizumessen, bei denen die eigenartige Entwicklung und der Ersatz der „Plastinreaktion“ durch Stegosomen zunächst nicht erbracht werden kann. Nach unseren Vorstellungen besitzt daher auch die „Plastinreaktion“ in allen bisher untersuchten Geschwülsten die gleiche Rolle eines *Indikators* für den sich in den Geschwulstzellen abspielenden eigenartigen Vorgang, auf dessen Deutung zunächst nicht eingegangen werden soll.

In einer vor kurzem erschienenen Arbeit<sup>1</sup> glaubt Schüller in Untersuchungen mit Hilfe einer durch Pikrofärbungen (in Anlehnung an *Schmorl*) erzielten Nieder-

<sup>1</sup> Über Pikrofärbungen und ihre Anwendung auf die chromophoben Körperchen von *Lipschütz*. Virchows Arch. 278, 463 (1930).

schlagsfärbung (ein Verfahren, das der *Burr*schen Methode ähnlich ist und, wie der Verfasser selbst hervorhebt, nicht als eigentliche Färbung bezeichnet werden darf) die Stegosomen als *Vakuolen* ansprechen zu müssen.

Diesen bei Verwendung einer unzulänglichen Methodik (*Schiller* hat ausschließlich Paraffinschnitte untersucht) gewonnenen Ergebnissen kommt, meines Erachtens, keine Beweiskraft zu. Die eingehende *native* Untersuchung, des weiteren die *stereoskopische* Beobachtung der Schnitte und schließlich die Berücksichtigung der ausgesprochenen *Gesetzmäßigkeiten* im Verhalten der Stegosomenformationen zu den einzelnen Phasen der Mitose läßt vielmehr, wie bereits oben ausgeführt worden ist, einen degenerativ-vacuolären Zellvorgang ausschließen. Man wird hier auch nicht vergessen dürfen, daß die Begriffsbestimmung der Stegosomen von zelltopographischen und genetisch-evolutiven Gesichtspunkten ausgeht, indem die Körperchen ausschließlich an die „Plastinreaktion“ gebunden sind und aus ihr hervorgehen. Wenn *Schiller* in seinem Kontrollmaterial die „Plastinreaktion“ völlig unberücksichtigt läßt, überdies die gleichen mit Pikrofärbungen darstellbaren Vakuolen auch extracellulär nachweist und abbildet, so wird schon damit das *wesentlich* Verschiedenartige aller dieser Befunde dokumentiert. Die Gegenüberstellung „Vakuolen“, „Körperchen“ kann bei Beurteilung des optischen Bildes natürlich nur bei einseitiger Technik (z. B. im Paraffinschnitt) überhaupt den Gegenstand einer Erörterung oder Meinungsverschiedenheit abgeben. Denn auch die Vakuolen sind körperlicher Natur, weisen einen flüssigen oder fettartigen Inhalt auf und erscheinen nur bei besonderen Präparationsverfahren als „leere“ Räume. In der Beurteilung minutiöser Zelleinzelheiten wird man sich aber davor hüten müssen, sich auf eine einzige Darstellungsart oder auf ein einziges Merkmal festzulegen, vielmehr bestrebt sein, den Zellvorgang von verschiedenen Gesichtspunkten aus zu beleuchten. Es sprechen aber triftige Gründe für die Annahme, daß die Stegosomen, wie sie sich im Schnitt zeigen, nicht etwa durch die vorausgegangene Behandlung des Geschwulstgewebes (Fixation, Härtung, Einbettung) irgendwie verändert worden wären; sie sind vielmehr als präformierte Gebilde eigener Art anzusprechen, wie dies in einer weiteren Arbeit noch näher begründet werden soll.

Unrichtig ist ferner die Angabe dieses Verfassers, daß das vermehrte Wasserangebot die Vorbedingung für das Auftreten der Stegosomen abgibt, da das in gleicher Umwelt befindliche Kontrollgewebe (im „Hodenversuch“) die Körperchen ausnahmslos vermissen läßt. Hier spielen höchstwahrscheinlich die in vorliegender Arbeit zu wiederholten Malen erwähnten Änderungen der H-Ionenkonzentrationen die entscheidende Rolle, die parallel mit dem Schwinden der basophilen Hüllensubstanz („Plastinreaktion“) zum Aufscheinen der Stegosomen führen.

Wenn schließlich *Schiller* die kappenförmige Anordnung der Stegosomen als Ausdruck einer sog. funktionellen Struktur des Zelleibes anspricht (als „Speicherzone“ im Sinne von *Möllendorff*), so weist dies auf ein geringes Vertrautsein mit der „Plastinreaktion“ und ihren einzelnen Formvarianten (s. S. 123 ff.) hin, die von der Größe der Geschwulstzellen, von ihrer Nachbarstruktur usw. abhängig sind.

Wenn ich somit an der körperlichen Natur der Stegosomen festhalten muß, so habe ich doch schon mehrfach angeführt, daß die Frage ihrer Konsistenz (gallertig, halbflüssig) zunächst nicht entschieden werden kann. Auch wurde in allen meinen bisherigen Untersuchungen über Stegosomen die Frage ihrer Natur offen gelassen und jede Behauptung vermieden, die nicht einer nüchternen Beurteilung der gesetzmäßig wiederkehrenden Zellbilder Stand halten könnte.

Hier sei schließlich noch bemerkt, daß mir eine Darstellung der Stegosomen mit Hilfe des von *Schiller* empfohlenen Verfahrens überhaupt bisher nicht gelungen ist und daß letzteres, nach meinen Erfahrungen, eine für das Studium minutiöser Zelleinzelheiten ungeeignete Methode darstellt.

b) *Das Verhalten des Archoplasmas* (Abb. 1 i—r, 2, 4, 8, 10 usw.).

In einer eingehenden Besprechung des strukturellen Bildes der Geschwulstzelle muß nochmals auf den in früheren Arbeiten zu wiederholten Malen erwähnten *zweiten* wichtigen Faktor, nämlich auf das hypertrophische Archoplasma, hingewiesen werden.

War die *wesentliche* Veränderung der Geschwulstzelle — die „Plastinreaktion“ — wegen der Schwierigkeit ihres nur unter günstigen Umständen möglichen Nachweises bisher unerkannt geblieben, so liegt über das Verhalten des Archoplasmas in Geschwulstzellen ein sehr großes Schrifttum vor, denn von jeher hat das Studium dieser Formation eine große Anziehungskraft auf die Krebsforscher ausgeübt.

Diese Untersuchungen erscheinen allerdings nicht stets systematisch durchgeführt; sie werden auch bei tierischen Geschwülsten, die ein besonders geeignetes Studienobjekt darbieten, nicht immer entsprechend gewürdigt.

Die Gebilde sind sowohl wegen ihrer Größe, als auch ihres reichhaltigen Vorkommens und des durch sie bedingten eigenartigen Zellbildes der Aufmerksamkeit der zahlreichen Untersucher von *Rudolf Virchow* bis *Josef Koch* nicht entgangen<sup>1</sup>. Sie wurden bald als Parasiten (Protozoen), bald als hyaline Degeneration u. dgl. angesprochen. Es kann nicht Aufgabe vorliegender Arbeit sein, diese Frage, die *ja heute als gelöst bezeichnet werden darf*, ausführlich abzuhandeln; es seien vielmehr nur einige Bemerkungen eingeflochten.

Die von *Plimmer* in über 1000 menschlichen Geschwülsten erhobenen Befunde vergrößerter Archoplasmen sind vielfach bestätigt worden. Auch in tierischen Geschwülsten werden sie von *Apolant* und *Embdén* u. a. festgestellt. In den letzten Jahren hat man dem Verhalten der Archoplasmen in menschlichen Geschwulstzellen meist geringe Beachtung geschenkt, zumal der Nachweis nicht regelmäßig und nicht immer leicht zu erbringen ist.

Die kritischen Studien von *Borrel*, später von *Le Count* haben gezeigt, daß es sich bei den von *Plimmer*, *Ruffer*, *Sawtschenko* u. a. beschriebenen „Parasiten“ um Veränderungen des Zentralapparates der Geschwulstzellen handelt. Kommt es zur Vermehrung, zur Hypertrophie und gesteigerten Färbefähigkeit der von vergrößerten Archoplasmen umgebenen Centriolen, so können selbst Bilder von Protozoen vorgetäuscht werden, wie dies namentlich *Borrel* anschaulich geschildert hat.

Nach meinen Erfahrungen empfiehlt es sich, die ungleich günstigere Arbeitsbedingungen bietenden tierischen Tumoren und namentlich die transplantablen Mäuse- und Rattengeschwülste heranzuziehen, *um sich von der Gesetzmäßigkeit der Hypertrophie des Archoplasmas in Geschwulstzellen zu überzeugen*.

In den letzten Jahren wurde der Frage des Verhaltens des Zentralapparates der Geschwulstzelle von neuem Beachtung geschenkt.

*Kappers* meint, daß extracelluläre Reize nicht nur einen Einfluß auf die Lage des Centrosoms ausüben, sondern auch sonst ihren Einfluß auf letzteres geltend machen. Wie sich dieser sonstige Einfluß (in histochemischer oder bioelektrischer Art) auswirkt, ist allerdings unbekannt. Durch lange in unphysiologischer Art einwirkende Reize soll das Centrosom, in Hinblick auf seine besondere Reizempfindlich-

<sup>1</sup> Das ausführliche, für vorliegende Arbeit belanglose Schrifttum findet sich bei *Wolff*, *Josef Koch* u. a.

keit gestört werden. Die Degeneration greift dann gerade an demjenigen Teil der Zelle an, der für die organoplastische Differenzierung der Zelle von größter Wichtigkeit ist (*Kappers*). Es sei daher auch, nach diesem Autor von Interesse zu untersuchen, ob der cancerogene Anteil des Teers besonderen Einfluß auf das Centrosom ausübt.

Derartige Beobachtungen liegen nun von *Bittmann* vor, der in der geteerten Haut des Kaninchenohres vermehrtes Auftreten von Centrosomen beschrieben hat. Er meint, daß die Ausbildung von mehr als zwei Centrosomen (soll wohl heißen: Centriolen!) in einer Zelle die primäre Veränderung darstellen soll, die zur Umprägung einer Epidermiszelle zu einer Krebszelle führt. *Das Unrichtige einer derartigen Behauptung liegt auf der Hand*. Hat doch schon vor Jahren *Maximow* anlässlich seiner Studien über Polyblasten vermehrte Centriolenbildung beschrieben und abgebildet. Ich selbst habe vor kurzem in Epithelzellen, namentlich aber in Histiocyten bei *Masern*, *Röteln* und anderen Hautkrankheiten die Vermehrung der hypertrophierten Centriolen geradezu als cytologisches Gruppenmerkmal einer Reihe entzündlicher Hautveränderungen aufgestellt (*Centrodermosen*). Es wurde bereits auf Seite 119 angeführt, daß auch in jüngster Zeit wieder auf die Vermehrung der Centriolen in der Gewächszelle von einzelnen Autoren (*Kloßner*) Wert gelegt wird.

Sprechen somit alle bisherigen Untersuchungen an Geschwulstzellen dagegen, daß die Veränderung des Zentralapparates irgendwie für das *Wesen* der Geschwulst maßgebend sei, so kommt ihr, wie auch in vorliegender Arbeit gezeigt worden ist, zweifellos eine gewisse Bedeutung zu, wobei man jedoch stets dessen eingedenk sein muß, daß es sich um eine bloß *charakteristische* und keinesfalls *blastomspezifische* Zellveränderung handelt.

Auf Grund der namentlich an tierischen Geschwülsten gewonnenen Erfahrungen muß ganz besonders noch der *formgebende Einfluß*, den das wachsende Archoplasma auf die Gestaltung und auf das zelltopographische Verhalten der „Plastinreaktion“ entfaltet, betont werden. So sei daran erinnert, daß in den  $\beta$ -Zellen des Roussarkoms das Archoplasma fast das ganze Cytoplasma einnehmen kann, wobei der Kern bloß auf eine schmale, vollkommen peripherisch verschobene Sichel beschränkt wird (Abb. 11c). Auch beim Mäusesarkom, namentlich aber beim Rattensarkom, habe ich auf das sehr deutliche, mitunter geradezu plastische Hervortreten des Archoplasma hingewiesen (Abb. 2 und 4). Im Gegensatz zu *Kappers* und *Bittmann*, die an eine Beteiligung der Centriolen als wesentliche Veränderung der Geschwulstzellen denken, lehren meine Untersuchungen, daß vornehmlich der als Archoplasma anzusprechende Anteil des Zentralapparates der Geschwulstzelle wesentlich in Erscheinung tritt.

Schließlich muß hier noch besonders betont werden, daß das Archoplasma zwar ein häufiges Attribut mancher tierischen und menschlichen Geschwulstzelle darstellt, aber keinesfalls als regelmäßiger Faktor am strukturellen Aufbau der Geschwulstzelle betrachtet werden darf. *In zahlreichen Geschwülsten wird es vollkommen vermißt*, wobei unter anderem auch der anatomische Bau des Gewächses und die dichte Nebeneinander-

lagerung der Zellen, die ihrem Entfaltungsbedürfnis bedeutende Schranken setzt, dafür verantwortlich zu machen sind. In diesen Fällen sind die Kerne zentriert und die Zellen weisen, beim Fehlen des Archoplasma, häufig „perinucleäre“ Plastrinreaktionen auf (Abb. 1 v, w, x; Abb. 9 a—e). Erlangen jedoch die Zellen in den Rändern des Gewächses oder beim Wachsen im flüssigen Medium, z. B. in der Ascitesflüssigkeit beim in die Bauchhöhle verimpften Mäusesarkom, eine besondere Entfaltungsmöglichkeit, so kommt es regelmäßig zur Ausbildung des Archoplasma und damit zusammenhängend zum Auftreten *kappenförmiger* „Plastrinreaktionen“.

Schließlich sei hier noch angeführt, daß das Archoplasma in *mitotisch* sich teilenden Geschwulstzellen regelmäßig *verschwindet*, worauf weiter unten des Näheren eingegangen werden wird.

Daß Archoplasmen, wie bekannt, nicht nur in Geschwulstzellen, sondern auch in Zellen verschiedenster Art zur Beobachtung gelangen, wurde bereits in einer früheren Arbeit<sup>1</sup> angeführt.

### c) Das Verhalten des Zellkernes.

In der Schilderung des Strukturbildes der Geschwulstzelle, wie sie in meinen sämtlichen bisher erschienenen Mitteilungen enthalten ist, wird dem Leser bereits die verhältnismäßig geringe Rolle aufgefallen sein, die dem Verhalten des Zellkernes beigelegt worden ist. Zwar konnte ich die mannigfachen Veränderungen an den Kernen der Geschwulstzellen, auf die *Hanse*mann zuerst hingewiesen hat, und die bis in die jüngste Zeit vielfache Erörterungen gefunden haben, an dem von mir verarbeiteten Geschwulstmaterial häufig nachweisen. Sowohl die oft erwähnte Vergrößerung des Zellkernes und der Nucleolen, als auch die Befunde an den Teilungszellen gelangten zur Wahrnehmung. Neben anscheinend normalen Mitosenbildern fanden sich auch atypische Formen mit inäqualen Teilungen, mit Chromatinverklumpungen, Chromosomenversprengungen, tripolaren Mitosen usw. Namentlich in den Untersuchungen über das in der Bauchhöhle verimpfte Sarkom und Chondrosarkom der Maus ergab sich eine besonders günstige Gelegenheit, die zahlreichen das Verhalten des Kernes betreffenden Veränderungen zu verfolgen. Ich konnte mich aber nicht davon überzeugen, daß letztere für die Cancerisation der Zelle verantwortlich zu machen wären. Man muß vielmehr *B. Fischer-Wasels* vollkommen beipflichten, daß man in allen diesen Veränderungen nichts erblicken kann, was uns das *Wesen* der Geschwulstzelle erklären könnte.

Eine derartige Rolle würde meines Erachtens den erwähnten Kernbefunden nur dann zukommen, wenn es gelingen sollte, die *primäre* Natur dieser am Kern und speziell am Chromosomenapparat aufgefundenen Veränderungen sicherzustellen. Daß bei der ausgesprochenen Alteration

<sup>1</sup> Z. Krebsforschg 28, 529.

der ganzen Zelle, bzw. bei ihrem tiefgreifenden Umbau auch der Kern und namentlich der Chromosomenapparat in Mitleidenschaft geraten, ist leicht begreiflich.

Für die Erklärung der atypischen Mitosen glaube ich daher nicht allein das überstürzte Wachstum, sondern auch die durch die eigenartige Erkrankung der Geschwulstzelle bedingte Schädigung des Kernes und insbesondere der Chromosomen heranziehen zu sollen. Es liegt aber bei allen diesen bemerkenswerten Befunden bisher kein Anlaß vor, sie etwa in ursächlicher Beziehung zum Wesen der Geschwulstzelle zu bringen, — eine schon von *Borst* ausgesprochene Ansicht — man kann sie vielmehr als Folgezustand, somit als sekundäre und unwesentliche Begleiterscheinungen deuten. Sie stellen auch nichts für die Geschwulstzelle *Spezifisches* dar. Auch nach *Lubarsch* sind diese im Sinne der *Hansemannschen* Anaplasielehre gedeuteten Veränderungen nicht die Vorbedingung, sondern die Folge des überstürzten und destruierenden Wachstums. Im Sinne dieser Ausführungen dürfte man auch nicht berechtigt sein, das Wesen des Blastoms in einer Erkrankung des Zellkernes zu vermuten oder die Geschwulstbildung als „Zellkernkrankheit“ anzusprechen, — eine namentlich von *Fischer-Wasels* in Betracht gezogene Möglichkeit.

Dabei soll natürlich in keiner Weise in Abrede gestellt werden, daß wir im Chromosomenapparat der Geschwulstzelle auch die Erbverhältnisse bedingende Alterationen mannigfacher Art voraussetzen haben (auf die noch in Kürze in einer späteren Arbeit eingegangen werden soll); sie entziehen sich aber völlig dem formaloptischen Nachweis und kommen somit für Untersuchungen über die Struktur der Geschwulstzelle nicht in Betracht.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten hypothetischen Anschauungen weisen meine sämtlichen Untersuchungen über die Struktur menschlicher und tierischer Geschwulstzellen auf die eigenartige Erkrankung des *Zellprotoplasmas* hin, als des für die Cancerisation der Zelle wesentlich in Betracht kommenden Zellorganells. Somit hat die eingehende Untersuchung der Geschwulstzelle zu anderen, geradezu entgegengesetzten Tatsachen geführt, als sie in theoretisch-spekulativen Auseinandersetzungen vielfach gemutmaßt worden sind.

Nach meinem Dafürhalten stellt der Zellkern nicht den *unmittelbaren* Sitz und Angriffspunkt des blastogenen Reizes dar, vielmehr scheint der Antriebsmotor im Zellprotoplasma verankert zu sein, wobei dem Kern bloß die Rolle der Exekutive bei der Zellvermehrung und dem beschleunigten Geschwulstwachstum zukommen dürfte.

Der Kern spielt in gewissem Sinne eine mehr *passive* Rolle. Die Kernmembran stellt die Ansatzfläche für das Haften der „Plastinreaktion“ dar und, wie wir später noch sehen werden, fällt in mitotisch sich teilenden Geschwulstzellen, nach der in der Prophase erfolgenden

Auflösung der Kernmembran der chromatischen Figur die gleiche Aufgabe zu, den Stegosomenhaufen als Haftfläche zu dienen.

Auf die von *Fischer-Wasels* berührte Frage der *Metastruktur* der Geschwulstzelle, bzw. ihres Kernes, soll weiter unten eingegangen werden.

Den *quantitativen* Verhältnissen des Chromosomenapparates habe ich in meinen zahlreichen Schnittuntersuchungen menschlicher und tierischer Geschwülste, als nicht im Plane dieser Arbeit gelegen, keine besondere Beachtung geschenkt.

Wie aus den jüngst erschienenen Arbeiten von *Goldschmidt* und *A. Fischer*, *Hirschfeld* und *Klee-Rawidowicz*, *Ortiz Picón*, *Heiberg* und *Kemp* und *Winge* hervorgeht, verdienen die Angaben über *abnorme* Chromosomenzahlen in Geschwulstzellen, mit dem Bekanntwerden der *normalen* Chromosomenzahl (die für die Maus mit 40 und für den Menschen mit 47—48 angegeben wird) besondere Beachtung.

In Untersuchungen ausgepflanzten Gewächsgewebes werden Abweichungen im Ablauf der mitotischen Teilung in Geschwulstzellen beschrieben. Neben normalen Teilungsbildern finden sich auch *abnorme* Mitosen. Die Abweichungen beziehen sich nach *Hirschfeld* und *Klee-Rawidowicz* auf die Chromosomenzahl und auf den Verlauf der Mitose. Es kommen unvollständige Äquatorialplatten, in der Zelle zerstreut liegende verirrte Chromosomen und mehrpolige asymmetrische Spindeln vor.

Zu den gleichen Ergebnissen sind mit der gleichen Untersuchungstechnik ungefähr gleichzeitig auch *Goldschmidt* und *A. Fischer* gelangt, die, wie bereits auf Seite 118 erwähnt worden ist, über *abnorme* Chromosomenzahlen in Geschwulstzellen (bald vermindert [23], bald vermehrt [80]) berichten.

Nach *Hirschfeld* und *Klee-Rawidowicz* sind jedoch die aufgefundenen Unterschiede zwischen Geschwulstzellen und normalen Zellen nicht derart ausgesprochen, daß sie zu einer Charakteristik der Geschwulstzellen ausreichen könnten und allein geeignet wären, sie von Nichtgeschwulstzellen abzugrenzen.

In Schnittuntersuchungen haben *Winge*, *O. Picón* und *Heiberg* und *Kemp* ebenfalls *abnorme* Chromosomenzahlen in Geschwulstzellen beobachtet (haploide, diploide und tetraploide Mitosen).

*Heiberg* hebt fernerhin nicht allein die Vermehrung der Chromosomen, sondern auch die Vergrößerung des Kernes und der Mitosen hervor und er weist darauf hin, daß „auch das Protoplasma zu einer anderen Größenordnung umgeschlagen hat“. Allerdings muß er zugeben, daß man manchmal auch in Krebszellen eine durchschnittlich geringere Kerngröße als in normalen Zellen findet. Schließlich glaubt dieser Autor im Verhalten der Kernplasmarelation „den direkten Anlaß für den Umschlag der Zelle zur malignen Zelle“ erblicken zu können, „die jetzt *gleichzeitig* andere Dimensionen aufweist und ein anderes Größenniveau annimmt“.

In jüngst erschienenen Untersuchungen beschäftigt sich auch *O. Picón* mit dem Verhalten der Kernplasmarelation in Geschwulstzellen und gelangt zur Schlußfolgerung, daß sie nichts für die Blastomzelle Spezifisches darstellt.

Ebenso wie die anderen Autoren hat auch *Heiberg* die im Protoplasma der Geschwulstzelle zur Ausbildung gelangende „Plastinreaktion“ übersehen. Die Untersuchungen dieses Autors sind überdies an einem unzureichenden Geschwulstmaterial ausgeführt. Bei Verarbeitung einer großen und mannigfachen Geschwulstreihe, wie es in vorliegender Arbeit geschehen ist, gelangt man zu *wesentlich anderen* Ergebnissen. Es sei bloß auf die Schilderung der Zellverhältnisse beim Roustumor, beim Nävuskrebs, beim in die Bauchhöhle verimpften Sarkom und Chondrosarkom der Maus, auf das Adenocarcinom der Flexura lienalis des Menschen usw. hingewiesen, um die außerordentlichen Schwankungen der Zell- und Kerngröße bei jeder einzelnen Geschwulst zu beweisen. Für eine große Reihe von

Geschwülsten erscheint geradezu *der Wechsel der Zell- und Kerngröße besonders charakteristisch* zu sein (z. B. die kleinen  $\alpha$ -Zellen und die ungleich umfangreicheren  $\beta$ - und  $\gamma$ -Zellen beim Hühnersarkom (Abb. 1 g, m, s, t usw.), die „Zellkolosse“ im Nāvocarcinom (Abb. 8) neben viel kleineren Geschwulstzellen, die „Zwergzellen“ beim Adenocarcinoma coli usw.).

Aber auch das Studium der *Kernplasmarelation* in Geschwulstzellen führt zu wesentlich anderen Auffassungen. Schon die exzentrische Kernverlagerung, die ungemein häufig gerade in jüngsten Geschwulstzellen angetroffen wird (und die, wie ich bereits erwähnt habe, schon 1845 *Lebert* bekannt gewesen ist), weist auf den besonderen Vorgang *im Protoplasma* der Geschwulstzelle hin. Der in der Normalzelle in der Mitte gelegene Kern wird in der Geschwulstzelle sehr häufig durch die Ausbildung der „Plastinreaktion“ und durch das wachsende Archoplasma vollkommen peripherisch abgedrängt und liegt dann an einem Pol der ellipsoidalen gestalteten Geschwulstzelle, wobei der Kern kaum ein Drittel des Zellumfanges erreicht. Dieses sehr charakteristische Verhalten des Kernes der Geschwulstzelle ist der Aufmerksamkeit der Autoren, die sich in jüngster Zeit mit Untersuchungen über den Bau der Geschwulstzelle befaßt haben, entgangen. Zur Wahrnehmung dieser Tatsache sind die Heranziehung eines günstigen Beobachtungsverhältnisses bietenden Geschwulstmateriales und die exakte Ausfärbung der Geschwulstzellen mit Darstellung der „Plastinreaktion“ notwendig.

#### 4. Die Struktur der Geschwulstzelle.

##### a) der Arbeitszelle.

Auf Grund der bisher gemachten Ausführungen gelangt man, in völligem Gegensatz zu den bisher allgemein vertretenen Anschauungen, zur Annahme, daß *die Cancerisation einen Vorgang darstellt, der an das Auftreten bestimmter intracellulärer, morphologisch faßbarer Merkmale geknüpft ist*. Letztere lassen sich analytisch ergründen und synthetisch auf eine einfache „Strukturformel“ bringen, die die Abgrenzung der Geschwulstzelle von anderen gesunden oder kranken Zellen vorzunehmen gestattet.

Diese Struktur betrifft einen eigenartigen Typ einer Zellreaktion, bei der sehr häufig gleichzeitig Cyto- und Archoplasma in Mitleidenschaft geraten. Das wichtigste Kennzeichen stellt die bisher unbekannt gewesene „Plastinreaktion“ des Cytoplasmas dar, der eine *spezifische* Bedeutung für die Geschwulstzelle beizulegen ist, während dem bloß in einer Reihe von Geschwülsten zur Ausbildung gelangendem Archoplasma nur eine *charakteristische* Note zukommt. Welch gewaltigen Umschwung die zur Blastomzelle gewordene Körperzelle erleidet, geht auch in rein quantitativer Hinsicht hervor, wenn man bedenkt, daß in manchen Geschwulstzellen „Plastinreaktion“ und Archoplasma an Umfang die Hälfte der Zelle oder die Größe des Kerndurchmessers und darüber erreichen



(Abb. 1 g, j, m; Abb. 2 a, b, c; Abb. 6, 8 usw.). Daß hierdurch eine bedeutende Störung der Kernplasmarelation herbeigeführt wird, liegt auf der Hand.

Dem Nachweis der Stegosomen, der in einzelnen Passagen des Rous-sarkoms und mit großer Regelmäßigkeit bei dem bestimmten Versuchsanordnungen unterzogenem Mäusesarkom und -chondrosarkom erbracht werden kann, dürfte zwar meines Erachtens eine ganz besondere Rolle in der Beurteilung des Baues der Geschwulstzelle zukommen, jedoch erleidet dieser Befund insofern eine Beeinträchtigung, als er sich einwandfrei bisher eben nur bei den angeführten tierischen Geschwülsten erbringen läßt.

Eine weitere wichtige, aus meinen Untersuchungen abzuleitende Feststellung betrifft den Umstand, daß die *Strukturformel der Geschwulstzelle sich in nahezu allen bisher herangezogenen Geschwülsten im wesentlichen gleichartig erwiesen hat, sowohl bei tierischen Impfgeschwülsten (und bei einem Spontangewächs der Maus) und (in einem Fall) bei einem im Laboratorium experimentell erzeugten tierischem Blastom, als auch bei menschlichen Gewächsen und ihren Metastasen (in Haut und Lymphknoten), unabhängig von der Tierart und vom Gewebsorgan und unabhängig von der epithelialen oder mesenchymalen Herkunft der Geschwulst.*

Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen gegen die Richtigkeit der von R. Virchow und seither von sämtlichen Pathologen und Krebsforschern immer wieder betonten *Strukturarmut* und *Mangel an Differenzierung* der Geschwulstzelle. Zu dieser gewissermaßen stereotyp wiederkehrenden Behauptung war man bei rein histologischen Untersuchungen der Geschwülste, die *keinen Einblick in das strukturelle Verhalten der Zellen gestatten*, gelangt. Die *endgültig fixierte*, spezifische Alteration der strukturellen Architektur der Geschwulstzelle schließt allerdings eine weitere Umwandlung aus und nur in diesem Sinne hätte man das Recht von einem Mangel an *weiterer Differenzierung* zu sprechen. Gegenüber der Körperzelle hat jedoch, nach meinen Untersuchungen, die Geschwulstzelle an Differenzierung nicht nur nichts eingebüßt, sondern durch Erlangung neuer morphologischer Merkmale an *Struktur-reichtum* (im Gegensatz zu der bisher betonten Strukturarmut) sogar gewonnen. Diese Erkenntnis verliert nichts von ihrer Wichtigkeit, wenn ihre Feststellung, namentlich bei menschlichen Geschwülsten, sich schwierig gestalten kann oder nur unter günstigsten Bedingungen gelingt.

Man darf somit nicht von einer morphologischen Entdifferenzierung, sondern von einer *Umdifferenzierung* (Umbau) der Körperzelle sprechen. Das hier abgehandelte Zellgeschehen kann weder als *Anaplasie* (Hansemann) noch als *Kataplasie* (Benecke) angesprochen werden, vielmehr hat die Zelle einen neuen, *andersartigen*, auch morphologisch gekennzeichneten Charakter erlangt, den man als *Heteroplasie* bezeichnen kann. Im

Gegensatz zu den bisherigen Anschauungen müssen wir die Geschwulstzellen als morphologisch und biologisch *besonders und entgültig spezifizierte* Zellen ansprechen. Es handelt sich bei den Geschwulstzellen, um genau bestimmbare Erkrankungen des Cytoplasmas der Zellen, um *Zellkrankheiten sui genesis* mit optisch faßbaren Merkmalen, die von Mutter auf Tochterzellen vererbt werden und derart den Fortbestand des Blastoms und des Wachstums ohne Ende verbürgen.

Ferner sei hier nochmals betont, daß, entgegen den allerdings mehr theoretisierenden Annahmen einzelner Pathologen und Krebsforscher, *nicht der Zellkern, sondern das Zellprotoplasma* sich als Sitz der eigenartigen Strukturveränderung der Geschwulstzelle erwiesen hat.

Im Besitze der Erkenntnis von der mikroskopisch feststellbaren Struktur der Geschwulstzelle, dürfte es meines Erachtens nicht notwendig sein, eine „spezifische Metastruktur“ der Blastomzelle, insbesondere ihres Kernes (*Fischer-Wasels*) für die Erklärung des Umbaues der Körperzelle zur Tumorzelle anzunehmen.

Nach dem genannten Autor handelt es sich bei der Bildung der Geschwulstzelle in erster Reihe um eine wesentliche Veränderung der Zellmetastruktur. An einer Stelle seiner „Geschwulstlehre“ wird diese Annahme sogar als feststehende Tatsache angeführt („da es sich bei der Bildung der Geschwulstzelle um eine wesentliche Änderung der Zellmetastruktur handelt, so ist es erklärlich, daß die äußeren Faktoren, welche diese Veränderung [der Zellmetastruktur] erzwingen können, *erwiesenermaßen*<sup>1</sup> in erster Linie am Kern und Chromatin der Zelle angreifen“).

Für diese Annahme scheinen aber die Beweise noch auszustehen. Die Voraussetzung einer „spezifischen“ Metastruktur hat auch etwas Mystisches an sich, — ein Moment, dessen man in naturwissenschaftlichen Arbeiten gerne entraten möchte, zumal sich *eine Verknüpfung der Funktion der Krebszelle an die aufgefundene, optisch faßbare Zellstruktur als naheliegender erweist*. Dabei soll natürlich in keiner Weise geleugnet werden, daß im gewissen Sinne jeder Zelle und daher auch jeder Geschwulstzelle eine Metastruktur insofern zukommt, als zweifellos die Funktionen der lebenden Materie nicht an der Grenze der mikroskopischen Wahrnehmbarkeit Halt machen. Es liegt aber kein Anlaß vor, an eine *spezifische* Metastruktur der Geschwulstzelle oder auch nur ihres Kernes zu denken, und es erscheint mir daher dieser von *Fischer-Wasels* so sehr betonte Begriff noch nicht genügend begründet. Im Sinne der durch vorliegende Arbeit vermittelten Erkenntnisse glaube ich mit dem nachgewiesenen strukturellen Aufbau der Geschwulstzelle — wovon später noch ausführlich die Rede sein wird — das Auskommen finden zu können. Dabei betreffen die optisch feststellbaren Veränderungen das Cytoplasma (und zum Teil auch das Archoplasma), während der Kern nur unwesentliche Abänderungen erfährt; es dürfte demnach, auf Grund des

<sup>1</sup> Von mir kursiv gedruckt.

mikroskopischen Bildes der Geschwulstzelle, auch kein Grund vorliegen, letztere als „Kernkrankheit“ anzusprechen.

Bei dem durch die Ausbildung der „Plastinreaktion“ einerseits und andererseits durch die Hypertrophie des Archoplasmas herbeigeführten Umbau der Körperzelle zur Geschwulstzelle kann auch die *Größe* bzw. der Umfang letzterer bedeutend zunehmen, ein Umstand, der zwar früheren Untersuchern nicht entgangen war, ohne daß man jedoch Einblick in die veränderten Einzelheiten der strukturellen Architektur der Geschwulstzellen erlangt hätte.

Bei der Schilderung tierischer Geschwulstzellen (Maus, Huhn, Ratte), bei denen diese Frage besonders genau verfolgt werden konnte, habe ich bereits zu wiederholten Malen darauf aufmerksam gemacht, daß die die typische Struktur aufweisende vergrößerte Geschwulstzelle sogar die Form eines Ellipsoids annehmen kann (Abb. 1 m; 8 b c; 13 k, l usw.). Bei den nach den verschiedensten Schnittrichtungen getroffenen Zellen werden daher mitunter nur der Kern oder bloß die das Archoplasma umfassende „Plastinreaktion“ wahrgenommen.

Sehen wir von der Größe der Geschwulstzellen des Roussarkoms, bei dem diesbezüglich ganz eigenartige Verhältnisse vorliegen, sowie der Zellen anderer bisher herangezogenen tierischen Transplantationsgeschwülste (Maus und Ratte), die sich bereits als fertig ausgebildete Blastome der Untersuchung darbieten, ab, so läßt sich auch bei menschlichen Geschwülsten sehr deutlich die Vergrößerung der Geschwulstzellen, im Vergleich zu den als Ausgangspunkt des Blastoms dienenden Mutterzellen erkennen. Schon beim Brustdrüsenkrebs erweist sich die Volumenzunahme der Gewächszellen sehr ausgesprochen. Besonders auffallend ist aber das Auftreten der 40–100  $\mu$  im Durchmesser betragenden, von *Unna* vor mehr als 34 Jahren beschriebenen „Zellriesen“ des Nävuskrebses (Abb. 8), wenn man sie mit den viel kleineren, den Zellkolossen gegenüber fast unscheinbaren Nävuszellen vergleicht, die die Mutterzellen dieses Carcinoms abgeben. Wie bereits in einer früheren Arbeit geschildert worden ist<sup>1</sup>, bieten diese „Zellriesen“ ein außerordentlich lehrreiches Studienobjekt für den Nachweis der Struktur der Geschwulstzellen. Fassen wir die gemachten Ausführungen zusammen, so glauben wir bei dem nach einer bestimmten Richtung hin erfolgendem Umbau der Körperzelle zur Geschwulstzelle von *einer gesetzmäßigen, grundlegenden Änderung der Zellstruktur* sprechen zu können. Letztere ist das Merkmal der neuen Zellrasse und stellt einen irreversiblen, auf die folgenden Zellgenerationen sich immer wieder vererbenden Vorgang dar (siehe auch die weiter unten folgenden Ausführungen über die Befunde in Teilungszellen!). Grundsätzlich liegt bei nahezu allen hier herangezogenen Blastomen das *qualitativ* gleiche Vorkommnis vor, nur in *quantitativer* Hinsicht begegnen wir Unterschieden, entsprechend der Differenz der Geschwulstzellen bzw. der einzelnen Geschwülste bei den verschiedenen Tierarten.

#### b) der Teilungszelle.

##### a) bei amitotischer Teilung.

Wenn es auch keinem Zweifel unterliegt, daß der indirekten Zellteilung eine überragende Rolle bei der Vermehrung der Geschwulstzellen zufällt, so glaubte ich auch der amitotischen Teilung als der in einzelnen Geschwülsten oder selbst nur in einzelnen Geschwulstanteilen vorherrschenden Art der Zellvermehrung Beachtung schenken zu sollen.

In der normalen Cytologie wird der Begriff der echten Amitose heute durchaus anerkannt (*Wassermann*), wenn auch stets mit Recht darauf hingewiesen wird,

<sup>1</sup> Z. Krebsforschg 29, 566.

daß sich bei der Beurteilung amitotischer Kernzustände verschiedene Irrtumsmöglichkeiten bemerkbar machen können, indem die Amitose durch bloß vorübergehende Kerneinschnürung oder durch eine auf dem Wege der Mitose entstandene Zweikernigkeit von Zellen oder durch „Pseudoamitose“ (echte gestörte Mitose) usw. vorgetäuscht werden kann.

Die Amitose wird entweder für ein Anzeichen der Degeneration und der sinkenden Kraft der Zelle gehalten oder für eine Reaktion unter dem Einfluß besonders lebhafter Stoffwechseltätigkeit im Dienste der Resorption, Sekretion oder Reservestoffbereitung (*Wassermann*).

Für die Frage der Amitose in Geschwülsten sind die in Studien am ausgepflanzten Gewebe, bei *Lebendbeobachtung* der Zellteilungen gewonnenen Erfahrungen (*A. Fischer* u. a.) von besonderer Wichtigkeit, nachdem aus ihnen hervorgeht, daß man die vollständige amitotische Zellteilung (z. B. beim Hühnersarkom und bei anderen Geschwülsten) als sichergestellt betrachten darf.

In *Schnittuntersuchungen* des *Hühnersarkoms* ist man über den Mangel bzw. über das außerordentlich seltene Vorkommen von Mitosen geradezu erstaunt, während Amitosen reichlich angetroffen werden.

Auch beim *Mäusesarkom* stößt man häufig auf amitotische Zellteilungen. Bemerkenswerterweise fanden sich bei der Untersuchung von Bauchwandtumoren und von intraperitoneal gewachsenen Geschwülsten zahlreiche Mitosen im kompakten Tumoranteil, während in der Peripherie, wo sich die Geschwulst in einzeln wuchernde Zellen auflöste, der amitotische Modus der Zellvermehrung meist vorherrschte.

Bei den anderen, in vorliegender Arbeit verwendeten tierischen Gewächsen (Mäusecarcinom, Mäusechondrom, Rattensarkom) ließen sich desgleichen neben zahlreichen Mitosen auch direkte Kernteilungen auffinden.

In *menschlichen* Geschwülsten begegnete ich hie und da, z. B. beim *Adenocarcinom des Eierstocks*, neben spärlichen Amitosen auffallend zahlreichen Mitosen, während letztere — um einen Extremfall heranzuziehen — bei den von mir untersuchten Fällen von *Rundzellensarkom* geradezu vermißt werden und man den Eindruck gewinnen konnte, daß das Wachstum dieser Geschwulst überhaupt auf dem Wege der direkten Kernteilung erfolgen müsse. Ich habe schon (an anderer Stelle) betont, daß *Unna*, der bei der Untersuchung des Rundzellensarkoms massenhaft Mitosen beobachtet hat, die Ansicht vertritt, daß ein anderer Zellteilungsmodus gar nicht in Betracht gezogen zu werden braucht. Daß dieser auffallende Unterschied in Untersuchungen des gleichen Gewächsmateriales etwa bloß auf zeitliche Umstände im Ablauf der Mitose bzw. auf den Rhythmus der Zellvermehrung zurückgeführt werden könnte, scheint recht unwahrscheinlich zu sein.

Schließlich konnten auch bei der Untersuchung des *Brustdrüsenkrebs*, in *metastatischen Hautknötchen* nach Carcinom der Parenchymorgane, in *metastatischen Lymphknoten* nach Carcinom des Magens, in einem *Basalzellenkrebs der Haut* usw. regelmäßig Amitosen in nicht unbeträchtlicher Zahl aufgefunden werden.

Die Ursache der mitotischen und amitotischen Zellteilung ist bekanntlich bisher ungeklärt geblieben, trotz aller auf die Lösung dieser Frage gerichteten Arbeiten (*Hertwigs* Theorie der Störung der Kernplasmarelation, *Haberlands* Wundhormonlehre und die mitogenetischen Strahlen von *Gurwitsch*). Sieht man aber von allen Erklärungsmöglichkeiten ab, so glaube ich auf Grund der Wahrnehmungen an dem von mir untersuchten Geschwulstmaterial annehmen zu dürfen, daß neben der indirekten auch die direkte Zellteilung, wenigstens in einzelnen Geschwülsten und vielleicht auch nur in manchen Anteilen letzterer, eine besondere Rolle beim Wachstum der Blastome beanspruchen darf.

Diese Ausführungen mußten hier vorausgeschickt werden, bevor wir zur Besprechung der Strukturformel der amitotischen Teilungszelle gelangen, wobei wir uns kurz fassen können, nachdem in sämtlichen untersuchten Geschwülsten die gleichen Wahrnehmungen erhoben werden konnten.

Ähnlich wie die Arbeitszellen sind auch die amitotischen Teilungszellen der Geschwülste vor allem durch die Ausbildung der „Plastinreaktion“ gekennzeichnet. Stellen in der Arbeitszelle die am weitesten einander gegenüberliegenden Anteile der Kernmembran die Haftflächen der „Plastinreaktion“ dar, so finden wir in den Amitosen, so lange als nach erfolgter Kernteilung beide Tochterkerne noch enge beisammenliegen, die in der Regel sehr deutlich ausgebildete „Plastinreaktion“ *bogenförmig* die am entferntesten liegenden Pole *beider* Kerne vereinigend (Abb. 1 i; 2 f; 8 d). Weichen dann die Kerne auseinander, so erscheint die „Plastinreaktion“ in Form zweier flacher Bogen zwischen die periphersten Anteile der Kerne *brückenförmig* ausgespannt. In einer durch Amitose entstandenen *mehrkernigen* Zelle zeigte die „Plastinreaktion“ die Form eines flachen Bogens, der die peripherischen Pole der in der Zelle *am weitesten* voneinander liegenden Kerne verband.

Weist die Geschwulstzelle ein deutlich ausgebildetes Archoplasma auf, so findet sich letzteres auch bei der direkten Zellteilung vor, und zwar liegt es, von der „Plastinreaktion“ umfaßt, entsprechend der Teilungsfläche der Kerne.

Diese Strukturverhältnisse amitotisch sich teilender Geschwulstzellen waren deutlich in großen Zellen, z.B. in den  $\gamma$ -Zellen des Roussarkoms oder im Nävuskrebs usw. zu beobachten. In den Geschwulstzellen des Mäusesarcoms habe ich zu wiederholten Malen einen teilweisen oder völligen Ersatz der „Plastinreaktion“ durch zierlich angeordnete Stegosomen angetroffen (Abb. 13 m).

*Zusammenfassend* läßt sich somit über die Strukturverhältnisse *amitotischer* Teilungszellen in Geschwülsten aussagen, daß sie alle wesentlichen, unter günstigen Beobachtungsverhältnissen feststellbaren Merkmale der Arbeitszelle: „Plastinreaktion“, Archoplasmaausbildung und Stegosomennachweis darbieten, derart, daß sich *eine weitgehende Übereinstimmung in struktureller Hinsicht zwischen Arbeits- und Teilungszellen ergibt*.

#### β) bei mitotischer Teilung.

##### *Die Einordnung der Stegosomen in die Mitose.*

Im Gegensatz zu den reichlichen Erfahrungen, die bei der Durcharbeitung eines großen Geschwulstmateriales über das Verhalten der Arbeitszellen und der Amitosen gewonnen werden konnten, beschränken sich die bisherigen Wahrnehmungen über die Strukturformel der mitotischen Teilungszelle bloß auf das Studium einzelner Tiergeschwülste. Die an einer großen Passagenreihe des Sarkoms und des Chondrosarkoms der Maus in den letzten Jahren gemachten Beobachtungen lehren

nämlich, daß nur bei der Verwirklichung besonderer Arbeitsbedingungen die Möglichkeit eines eingehenden Studiums der Strukturverhältnisse mitotisch sich teilender Geschwulstzellen gegeben ist. Man begegnet somit gewissen Schwierigkeiten, die sich vielleicht bei einer besonders sorgfältigen Auswahl des hier heranzuziehenden Geschwulstmateriales und namentlich auch bei Anwendung gewisser Versuchsanordnungen, in denen *jüngste Generationen* tierischer Gewächszellen vollkommen *isoliertes Wachstum* zeigen, werden ausschalten lassen.

Im vorhergehenden Abschnitt wurde bereits hervorgehoben, daß manche Geschwülste (z. B. das Hühnersarkom) bloß eine verschwindend geringe, praktisch nahezu völlig zu vernachlässigende Anzahl von Mitosen zeigen und daher für den hier angestrebten Zweck unbrauchbar sind. Der Mäusekrebs und das Rattensarkom enthalten zwar in der Regel zahlreiche Mitosen, jedoch ist es nicht gelungen, bei Impfung in die Bauchhöhle isoliertes Zellwachstum zu erzielen. Vielleicht spielen hier auch uns derzeit noch völlig unbekannte Einflüsse eine Rolle, die das Studium der Strukturverhältnisse mitotischer Teilungszellen vereiteln.

Menschliche Gewächse können einen großen Mitosenreichtum aufweisen, jedoch hat man bei ihnen nur selten Gelegenheit, völlig isoliertes Wachstum zeigenden jüngsten Zellgenerationen zu begegnen, auch weisen sie vielfach *beginnende* Cytolyse oder gar mehr oder weniger vorgeschrittene degenerative Veränderungen auf, und sind daher für die Ausführung feinerer Untersuchungen an Mitosen meist ungeeignet.

Aus allen diesen Gründen war ich bisher genötigt, die Struktur der mitotischen Teilungszellen ausschließlich am Mäusesarkom und am Chondrosarkom der Maus zu verfolgen, wobei ungemein klare und lehrreiche Bilder beobachtet werden konnten. Um Wiederholungen zu vermeiden, seien hier bloß die wichtigsten strukturellen Befunde zusammengefaßt.

In den in Karyokinese befindlichen Geschwulstzellen *schwindet die „Plastinreaktion“ völlig*, was höchst wahrscheinlich eine Folge des geänderten Chemismus des Cytoplasmas dieser Zellen darstellt (stark alkalisches Protoplasma). Des weiteren *verschwindet auch das Archoplasma*, hingegen treten die Stegosomen ungemein deutlich hervor und *lassen sich in den einzelnen Phasen der Mitose leicht verfolgen* (Abb. 14). Gerade diese Untersuchungsergebnisse an mitotisch sich teilenden Zellen sprechen meines Erachtens für die Richtigkeit der gemachten Annahme, daß die „Plastinreaktion“ bloß die die Stegosomen umhüllende Masse — ein Reaktionsprodukt des Cytoplasmas der Geschwulstzelle — darstellt und daß nach dem Schwinden der Hüllensubstanzen die die Form und Größenverhältnisse der „Plastinreaktion“ durchaus wahren Stegosomenhaufen zurückbleiben.

Als eine zu wiederholten Malen wahrgenommene Einzelheit sei die exzentrische Lagerung der chromatischen Figur in der Pro- und Metaphase

erwähnt, während in der Regel der in der Arbeitszelle peripherisch dislozierte Kern bei Eintritt der Mitose wieder der Zellmitte zuzustreben pflegt. Von besonderer Wichtigkeit sind ferner die *Lagebeziehungen der Stegosomenhäufen zu den einzelnen Mitosenfiguren*, wobei auch die Neigung

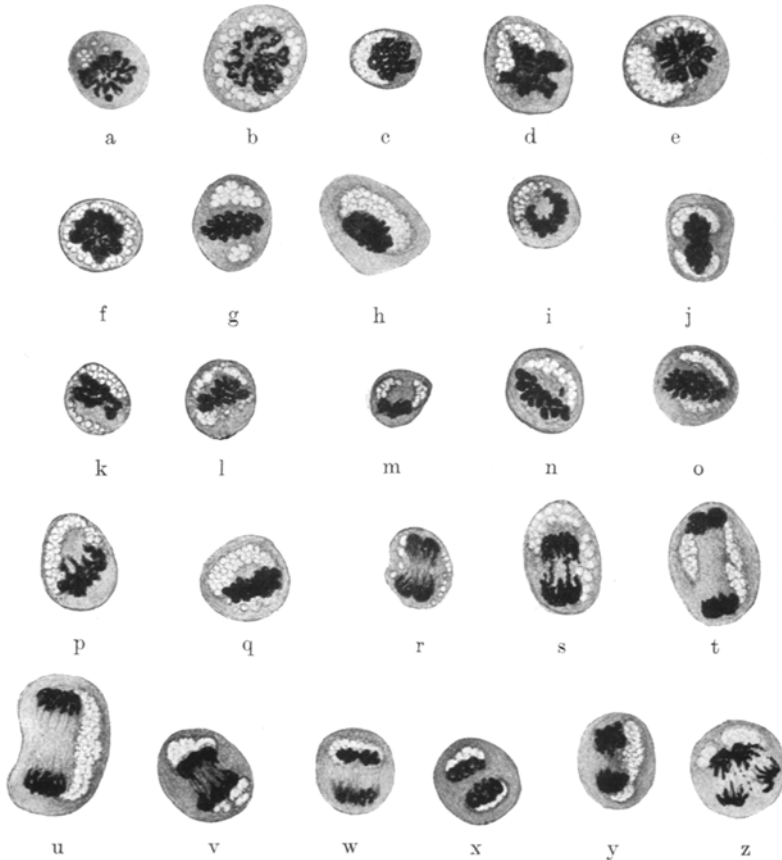


Abb. 14. Verhalten der Stegosomen in Teilungszellen. Charakteristische Einordnung [der Stegosomen in den Ablauf der Mitose. a, b, c Prophase; d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q Metaphase; r, s, t, u, v, w Anaphase; x, y Telophase; z tripolare Mitose. Näheres ist dem Text zu entnehmen. Immersion Ok. 4.

der Bildungen *Haftflächen an der chromatischen Figur* zu gewinnen, unverkennbar ist. Es bietet sich hier ein Gegenstück zu den Befunden in Arbeitszellen, in denen die Kernmembran die Ansatzstelle der „Plastinreaktion“ abgibt. Nach der in der Prophase erfolgten Auflösung der Kernmembran fällt die Rolle der Haftfläche der chromatischen Figur zu. Diese *eigenartige Einordnung der Stegosomen in die Mitose* — wobei besonders charakteristische Zellbilder in der Meta- und Anaphase festzustellen sind — scheint mir von ganz besonderer Bedeutung für die

Annahme zu sein, daß die Stegosomen einen wesentlichen Bestandteil der Geschwulstzellen des Mäusesarkoms und -chondrosarkoms darstellen. Dabei entspricht das Bild der Körperchen an sich, was Form, Größe und gegenseitige Lagerungsverhältnisse betrifft, durchaus den Befunden in Arbeitszellen.

Die Befunde in den mitotisch sich teilenden Zellen sprechen ferner auch dafür, daß *die Stegosomen höchstwahrscheinlich von Mutter- auf Tochterzellen, parallel mit der Zellteilung, mit übertragen werden* und derart in der gesamten Folge der Zellgenerationen der einzelnen Passagen immer wieder aufscheinen. Geht nach Beendigung der Mitose die Zelle in das Ruhestadium über, so gelangt von neuem die die Stegosomen umhüllende und bedeckende „Plastinreaktion“ zur Ausbildung und reagiert die Geschwulstzelle wieder mit dem Auftreten des Archoplasmas.

Wir haben es somit hier *mit einem außerordentlich charakteristischen, cyclisch ablaufenden Vorgang in der Geschwulstzelle zu tun, der mit größter Regelmäßigkeit in Erscheinung tritt und unter besonderen Versuchsbedingungen mühelos verfolgt und nachgewiesen werden kann.*

Der oben erwähnte, gesetzmäßige Schwund der „Plastinreaktion“ beim Eintritt der Mitose scheint einem Zweckmäßigkeitsvorgang zu entsprechen. Denn durch das Freiwerden der Stegosomen von der sie umhüllenden „Plastinreaktion“ ist erst die Möglichkeit der eigenartigen Einordnung der Körperchen in den Ablauf der Mitose gegeben und hierdurch die Vorbedingung für die Übertragung derselben von Mutter- auf Tochterzellen geschaffen.

Die mitotischen Teilungszellen lassen die Anwesenheit der Stegosomen *in reinster Form* erkennen; sie weisen — trotz des Schwindens der „Plastinreaktion“ und des Archoplasmas — eindringlich auf die besondere Eigenart des *morphologischen Umbaus* der Geschwulstzelle hin und beanspruchen, auf Grund aller dieser Feststellungen, sicherlich nicht allein morphologisches, sondern auch im hohen Maße *biologisches* Interesse, worauf noch in einer später erscheinenden Arbeit eingegangen werden soll.

Der Vollständigkeit halber sei hier angeführt, daß hie und da nicht mehr völlig gut erhaltene Geschwulstzellen, aber auch Histiocyten (beim Hodenversuch) größere und kleinere *Vakuolen* aufwiesen, die an ihrem helleren Farbenton und an der meist ausgesprochenen Kugelform zu erkennen waren und durch ihre regellose Anordnung sich deutlich von den typischen Stegosomenformationen unterschieden.

## 5. Anhang: Die strukturelle Abtrennung von Geschwulst- und Plasmazellen.

In vorhergehenden Abschnitten dieser Arbeit wurde bereits zu wiederholten Malen das strukturelle Verhalten der Geschwulstzellen im Vergleich mit dem der Plasmazellen gestreift und dies um so mehr, als bekanntlich diese in Geschwülsten, meist in deren Randteilen, aufzutreten



pflügen und sich derart die Gelegenheit ergab, beide Zellarten parallel zu untersuchen.

Die exzentrische Kernlagerung, die Ausbildung eines Archoplasmas und das färbbare (basophile) Protoplasma der Plasmazelle weisen zweifellos auf eine gewisse Ähnlichkeit dieser Zellform mit der geschilderten Struktur der Geschwulstzellen hin. Trotz dieser Ähnlichkeit bestehen aber *weitgehende und grundsätzliche Unterschiede*, wie sich aus den folgenden Ausführungen entnehmen läßt:

1. Das *Verhalten des Kernes* ist bei Geschwulst- und Plasmazellen durchaus verschieden. Bei letzteren ist der Kern durch kugelige Form, durch Radstruktur und starke Färbbarkeit ausgezeichnet; der Kern der Geschwulstzelle zeigt keine ausgesprochene Kugelform, läßt die Radstruktur vermissen und besitzt im allgemeinen eine geringe Affinität zum Giemsa-Färbstoff.

2. Plasmazellen bleiben sich in der Regel stets gleich, Geschwulstzellen lassen nur *unter bestimmten Bedingungen* die „Plastinreaktion“ erkennen. Denn letztere zeichnet sich durch eine besondere Hinfälligkeit aus, die es mit sich bringt, daß sie, im Gegensatz zur basophilen Substanz im Leib der Plasmazelle, nur unter günstigsten Verhältnissen zur Darstellung gelangt. Man kann daher auch Plasmazellen in für cytologische Zwecke völlig ungeeignetem Gewebe, selbst in kadavere, prägnant färben, während die „Plastinreaktion“ in den Geschwulstzellen vermißt wird. Oft gelingt es, die „Plastinreaktion“ nur in einzelnen Geschwulstanteilen, z. B. beim Rattensarkom, nur am *Rande* des Gewächses, aufzufinden.

Trotz der ähnlichen Farbstoffaffinität (zum Blau des Giemsa-Färbstoffes), handelt es sich in *zellechemischer* Hinsicht zwischen dem Aufbaumaterial der „Plastinreaktion“ in der Geschwulstzelle einerseits und dem des basophilen Protoplasmas der Plasmazelle andererseits um durchaus verschiedene Stoffe, die namentlich *verschiedene Resistenz* (beim Wechsel der H-Ionenkonzentrationen) besitzen und nur bei wenig eingehender Untersuchung — in manchen Geschwulstzellen — miteinander verwechselt werden könnten.

Zu den wichtigsten Ergebnissen vorliegender Untersuchungen über die Cytologie der Geschwülste gehören daher auch die Feststellungen, *unter welchen Bedingungen* bzw. in welchen Geschwulstanteilen der Nachweis der „Plastinreaktion“ zu erbringen ist.

3. In Plasmazellen reicht das färbbare Protoplasma regelmäßig bis an die Zellgrenze, in Geschwulstzellen ist die kappenförmige „Plastinreaktion“ (und nur diese Formvariante kann bei oberflächlicher Untersuchung Anlaß zu Verwechslungen geben) unter günstigen Beobachtungsbedingungen, z. B. in großen Zellen (wie Rousmakrophagen oder im Nävuskrebs usw.) noch von einem sehr beträchtlichen Anteil acidophilen Plasmas umgeben, hier ist natürlich jede Verwechslung ausgeschlossen.

Ein geeignetes Objekt, um den Bau der Geschwulstzelle jederzeit mühelos zu erfassen, stellt, wie bereits erwähnt, das in die Bauchhöhle verimpfte Mäusesarkom dar. Während das Giemsa-Verfahren oft eine Überfärbung der „Plastinreaktion“ herbeiführt, derart, daß sie bis an die Zellgrenze zu reichen scheint, gelingt es nach Färbung mit *Weigerts* Eisenhämatoxylin die „Plastinreaktion“ als mehr oder weniger dunkel gefärbtes Dach zu erkennen, das von einer sehr schmalen, hell gefärbten Plasmazone umgeben ist.

4. Die „Plastinreaktion“ kann verschieden breit, mitunter aber außerordentlich dünn, eben noch meßbar sein (z. B. in den „indifferenten Blastemzellen“ des Hühnersarkoms), während die färbbare Substanz der Plasmazelle geradezu durch ihre stets gleichmäßige Ausbildung gekennzeichnet ist. Auch rein morphologisch ist die „Plastinreaktion“ in einer Reihe von Geschwulstzellen (beim Hühner-

sarkom, Nævocarcinom usw.) von der basophilen Substanz der Plasmazelle zu unterscheiden, indem sie an ihren Rändern leicht unregelmäßig begrenzt, wie ausgefranst erscheint.

5. Exzentrische Kernlage, Archoplasma und basophile „Kappe“ treffen nicht für sämtliche Geschwulstzellen innerhalb eines Schnittes zu; neben Anteilen, die die geschilderte Struktur deutlich aufweisen, begegnet man Zellen, die sich von Nichtgeschwulstzellen gar nicht unterscheiden lassen. Demgegenüber weisen Plasmazellen stets das gleiche Zellbild (mit Bildung eines Archoplasmas) auf.

6. Beim Hühner-, Mäuse- und Rattensarkom begegnet man der „Plastinreaktion“ auch in Zellen, die schon infolge ihrer ausgesprochenen Spindelform zu einem Vergleich mit Plasmazellen nicht den geringsten Anlaß bieten.

7. Der Ersatz der kappenförmigen „Plastinreaktion“ durch Stegosomen fehlt den Plasmazellen völlig, wobei unter Stegosomen nicht etwa beliebige vacuoläre Gebilde, sondern ausschließlich die im Sinne meiner Untersuchungen beschriebenen Befunde aufgefaßt werden dürfen.

8. Schließlich spricht die *Berücksichtigung des Gesamtzyklus* der als „Plastinreaktion“ beschriebenen Veränderung der Geschwulstzellen, *der sowohl in Mesenchymals auch in Epithelzellen* verfolgt werden kann, mit *Sicherheit* für die strukturelle Abtrennung von Geschwulst- und Plasmazellen. Denn während in *einzelnen* Geschwulstzellen die Kappenform der „Plastinreaktion“ eine gewisse Ähnlichkeit mit der färbbaren Substanz der Plasmazellen aufweisen kann, ist bei den anderen Formvarianten („perinucleäre“ Form, Übergangsformen [„Reifenformen“], „basophiler Randstreifen“) jede Verwechslung ausgeschlossen. Namentlich zeigen die perinucleären, den Kern korbartig umspinnenden „Plastinreaktionen“ oder die (z. B. beim Brustdrüsenkrebs besonders reichlich auftretenden) hauben- oder kalottenförmigen, oft nur einem Kernpol aufsitzenden „Massen“ nicht die geringste Ähnlichkeit mit der färbbaren Substanz der Plasmazellen auf. *Der Kern liegt in derartigen Geschwulstzellen zentral und das Archoplasma fehlt.* Von den ausschließlich perinucleären Reaktionen lassen sich allerlei Übergangsformen zu den rein paranucleären, kappen- oder hufeisenförmig gestalteten „Plastinreaktionen“ auffinden.

Trotz einer gewissen oberflächlichen Ähnlichkeit, die *einzelne Phasen* des Strukturbildes *mancher* Geschwulstzellen mit dem Bau von Plasmazellen aufweisen können, *handelt es sich zweifellos um gänzlich verschieden zu wertende strukturelle Vorgänge im Zellgeschehen.* Wie ich bereits im 6. Abschnitt bei Besprechung des Rundzellensarkoms<sup>1</sup> hervorgehoben habe, ist man berechtigt, diese Ähnlichkeit als „Konvergenzerscheinung“ im Sinne *Heidenhains* (bei fehlender Gleichwertigkeit) anzusprechen. Auch diese betrifft nur die „Plastinreaktion“, hingegen ist der Nachweis der Stegosomen und namentlich ihr Vorkommen in Mitosen, nach allen bisherigen Untersuchungen, *für die Geschwulstzelle spezifisch* und mit keinem Befund im Vergleichsmaterial irgendwie zu verwechseln.

### Schrifttum.

*Bittmann, O.:* Zur Frühentstehung des Teercarcinoms an Kaninchenohren. *Z. Krebsforschg* 1925, 22. — *Borrel:* Ann. Inst. Pasteur 1901. — *Borst, M.:* Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig: S. Hirzel, 1924. — *Boveri, Th.:* Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena 1914. — *Carrel, A.* in *Rivers*

<sup>1</sup> *Z. Krebsforschg* 29, 563.

Filterable Viruses. Baltimore 1928. — *da Fano*: On Golgi-Apparatus of transplantable tumor cells. Sevent. Rep. Imp. Canc. Res. Found, 1921. — *Fischer, A.*: Gewebezüchtung München 1927. — *Fischer-Wasels, B.*: Allgemeine Geschwulstlehre im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. 1927. — *Goldschmidt u. A. Fischer*: Chromosomenstudien an Carcinomzellen in vitro. Z. Krebsforschg **30** (1929). — *Hansemann, D.*: Virchows Arch. **119** (1890); **123** (1891). — *Heiberg, K. A.*: Z. Krebsforschg **30**. — *Heiberg, K. A. u. T. Kemp*: Virchows Arch. **273**. — *Heidenhain, M.*: Plasma und Zelle im Handbuch der Anatomie des Menschen von *Bardeleben* 1907. — *Hirschfeld, H. u. E. Klee-Rawidowicz*: Cytologische Untersuchung am Sarkomgewebe in der in vitro-Kultur. Z. Krebsforschg **30** (1929). — Zur Frage spezifischer morphologischer Merkmale der Tumorzelle, untersucht an Schnittpräparaten und an in vitro-Kulturen. Z. Krebsforschg **32** (1930). — *Kappers*: Z. Krebsforschg **20** (1923). — *Kloßner, A. R.*: Studien über Zellstrukturen in den epithelialen Mammatumoren und in den Epithelien der Fibromatosis diffusa mammae (*Dietrich*). Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **6** (1930). Ref. Z. Krebsforschg **1930**, 16. — *Koch, J.*: Zbl. Bakter. **1925**, 96 bis **1930**, 118. — *Lebert*: Zit. nach *Wolff*: Die Lehre von der Krebskrankheit. — *Leidenius*: Über die Struktur der Zellen der Uteruscarcinome. Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **5** (1928). — *Lipschütz, B.*: 1. Untersuchungen über die Struktur tierischer und menschlicher Geschwulstzellen. Wien. klin. Wschr. **1928**, Nr 40/41. — 2. Zur Kenntnis der Zellstruktur menschlicher Geschwülste, insbesondere des Brustdrüsenkrebses. Wien. klin. Wschr. **1929**, Nr 20. — 3. Ergebnisse cytologischer Untersuchungen an Geschwülsten. I. Einleitung und Methodik der Untersuchung. Z. Krebsforschg **1929**, 28. II. Untersuchungen über das Hühnersarkom. Z. Krebsforschg. **1929**, 28. III. Untersuchungen über das Mäusesarkom. Z. Krebsforschg **1929**, 29. IV. Untersuchungen über das Mäusecarcinom. Z. Krebsforschg **1929**, 29. V. Untersuchungen über das Rattensarkom. Z. Krebsforschg **1929**, 29. VI. Untersuchungen über das Rundzellensarkom. Z. Krebsforschg **1929**, 29. VII. Über cytologische Befunde bei einem Fall von Nävocarcinom. Z. Krebsforschg **1929**, 29. VIII. Untersuchungen über den Brustdrüsenkrebs. Z. Krebsforschg **1929**, 29. IX. Die Rolle metastatischer Hautknötchen für die cytologische Erforschung menschlicher Geschwülste nebst Bemerkungen über das Studium der Cytologie primärer Hautcarcinome. Z. Krebsforschg **1930**, 31. X. Untersuchungen über einige Geschwülste des weiblichen Genitaltraktes. Z. Krebsforschg **1930**, 31. XI. Über Stegosomen. Z. Krebsforschg **1930**, 31. XII. Untersuchungen über einige Geschwülste des Verdauungsschlauches. Z. Krebsforschg **1930**, 32. XIII. Untersuchungen über ein experimentell erzeugtes Sarkom der Ratte. Z. Krebsforschg **1930**, 32. XIV. Untersuchungen über das Chondrom und Chondrosarkom der Maus. Z. Krebsforschg **1931**. — 4. Über die morphologische Spezifität der Geschwulstzelle. Klin. Wochr. **1930**; 5. Die Strukturverhältnisse mitotisch sich teilender Geschwulstzellen des Mäusesarkoms. Klin. Wschr. **1930**, Nr 25. — *Maximow*: Beitr. path. Anat. **54** (1900). — *Müller, Johannes*: Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. Berlin, 1838. *Picón, O.*: Arch. españ. Onkol. **1** (1930). — *Prowazek, S.*: Handbuch der pathogenen Protozoen Bd. 1. Beitrag von *Giemsa*. — *Rivers*: Filterable Viruses. Baltimore: The Williams & Wilkins Company, 1928. — *Roskin, G.*: Eine bösartige Geschwulst beim Meerschweinchen. Virchows Arch. **1930**, 277. — *Sawtschenko*: Zit. nach *Borrel*. — *Teuschländer, O.*: Z. Krebsforschg **20** (1923); **27** (1928). — *Unna, P. G.*: Histopathologie der Haut, 1894. — *Virchow, R.*: Die krankhaften Geschwülste 1863. — *Wassermann*: Handbuch von *Möllendorff*. — *Winge, O.*: Cytologische Untersuchungen über die Natur maligner Geschwülste. Z. Zellforschg **1930**, 10. — *Wolff, J.*: Die Lehre von der Krebskrankheit. Jena: G. Fischer.