

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig
[Direktor: Prof. Dr. W. Hueck].)

Zur Kenntnis der Basalmembran.

Von

Koji Muto (Formosa, Japan).

Mit 6 Abbildungen im Text = 12 Einzelbilder.

(Eingegangen am 7. Mai 1937.)

Einleitung.

Seit der Cellularpathologie *Rudolf Virchows* hatten wir lange Zeit die Zellen als die Bausteine des Organismus betrachtet und deswegen seine Erkrankung in der Kenntnis der Erkrankung seiner einzelnen Zellen zu verstehen versucht, wobei die Gegenwart der lebendigen Inter-cellularsubstanzen (Fasern und Grundsubstanz) allzusehr übersehen wurde. Somit erschien uns der Körper der höheren Geschöpfe als eine Versammlung lebendiger Einzelwesen. Man glaubt aber heute nicht mehr, daß der Organismus ein Zellenstaat oder eine einfache Summe der einzelnen lebendigen Bestandteile ist. Statt von Formen spricht man heute überall von „Systemen“. Es braucht also nicht näher erläutert zu werden, daß der Organismus vom morphologischen Standpunkt aus nicht nur räumlich oder zeitlich, sondern auch synthetisch aufzufassen ist. Das Einzelwesen ist einigermaßen räumlich und zeitlich untersuchbar, aber das Ganze ist nur durch die synthetische Auffassung begreiflich.

So wie vielfach auf morphologischem Gebiet eine Unklarheit der wissenschaftlichen Begriffe herrscht, so ist auch der Begriff und die Auffassung der Basalmembran je nach den Autoren verschieden. Bevor ich die allgemeine Auffassung der normalen Basalmembran erläutere, sei noch kurz betont, daß die Basalmembran für das funktionelle Gebiet von grundlegender Bedeutung ist und daß trotzdem unsere Kenntnisse auf dem morphologischen Gebiet der Membranpathologie sehr gering sind. Denn alle Stoffe müssen beim Austausch sowohl die äußere Oberfläche des Bindegewebes (Grenze zwischen Bindegewebe und Epithel) als auch die innere Oberfläche des Bindegewebes (Umhüllung von Blut-capillaren, quergestreiften Muskeln usw.) unbedingt durchdringen.

Es dürfte also von allgemeinem Interesse und Bedürfnis sein, die beiden nicht nur zelligen, sondern auch faserig-membranösen Schranken (äußere und innere Oberfläche des Bindegewebes) durch die morphologische Pathologie eingehend zu untersuchen.

In der vorliegenden Studie soll ein Beitrag zur allgemeinen Auffassung der normalen Basalmembran und zur allgemeinen Kenntnis der Bildung und Umbildung derselben bei pathologischen Zuständen von

Gewebe geliefert werden. Deswegen sei im nachstehenden von einer statistischen Forschung an einzelnen Geweben Abstand genommen. Hier seien nur allgemeine Ergebnisse und Gesichtspunkte erörtert.

Material und Technik.

Das Material meiner Untersuchungen ist hauptsächlich lebensfrisch mit Formol fixiertes Operations- oder Curettagematerial, dagegen weniger Sektionsmaterial. Untersucht habe ich entzündetes Gewebe, atypisch gewuchertes Epithelgewebe, gut- und bösartige epitheliale Geschwülste. Zur Darstellung der Fibrillen habe ich die Silberimprägnation nach *Papscher* Modifikation gebraucht, dazu gleichzeitig immer Hämatoxylin-Eosin, *van Gieson*- und *Mallory*-Färbung nach *Heidenhain*-scher Modifikation verwendet. Das Material wurde in Gefrier- und Paraffinschnitten untersucht und die Präparate wurden absichtlich nicht so dünn geschnitten, weil man an mäßig dicken Schnitten (7—15 μ) leichter die zur Untersuchung wertvolle Tangentialansicht der Basalmembran antreffen kann.

Der normale Bau der Basalmembran.

Was für ein Gebilde versteht man unter der Bezeichnung „Basalmembran“? Wenn man heute in Lehr- oder Handbüchern der normalen Histologie nachliest, um eine klare Anschauung von der Basalmembran zu bekommen, so wird dies nur schwer gelingen. Die Unklarheit wird dadurch noch größer, daß es mehrere Benennungen für ein Gebilde gibt und ein Gebilde mit einem gleichen Namen in Wirklichkeit nicht immer dasselbe ist.

„Die meisten Epithelien grenzen sich scharf von ihrer Unterlage ab; meist mittels eines glasartig durchsichtigen Häutchens, einer sog. *Basalmembran*, die in den meisten Fällen ein Produkt des unterliegenden Bindegewebes ist, ausnahmsweise aber eine cuticulare Ausscheidung des Epithels sein kann. Manche Epithelien entbehren einer Basalmembran und sitzen unmittelbar dem Bindegewebe oder Gefäßen auf“, schreibt *Schaffer*, 1933.

Schaffer versteht also unter der sog. „Basalmembran“ eine strukturell *homogene Membran*. Dagegen schreibt *Möllendorf* in seinem Lehrbuch, daß das Reticulingerüst des retikulären Gewebes sich gegen die Drüsenzellen zu einer Basalmembran verdichtet; er meint also, daß die Basalmembran ein dichtes *Gitterfasernetz* ist.

Es führt weiter der Benennungsunterschied des in Frage kommenden Gebildes zur Verwicklung. „Da wo lockeres Bindegewebe an Epithel stößt, kommt es nicht selten zur Bildung gleichartig aussehender Häute, die als Grundmembranen, als *Membranae propriae* und als Glashäute beschrieben werden“ (*Möllendorf*, 1933). Er bezeichnet also die *homogene Membran* als „*Membrana propria*“ statt als Basalmembran im Sinne *Schaffers*. *Schaffer* beschreibt aber in der speziellen Gewebelehre seines Lehrbuches das Fasernetz an Schweißdrüsen, die *homogene Membran* an Nieren, die *homogene Membran* und das Fasernetz an Hoden als *Membrana propria*.

„An der Berührungsfläche des Bindegewebes und anderer Gewebe — vornehmlich Epithelschichten und epithelialer Drüsenräume — befindet sich in der Regel

ein dünneres oder dickeres Häutchen, das im Querschnitt als scharfe, manchmal doppelkonturierte Grenzlinie zwischen beiden Geweben auftritt. Dies ist die sog. *Membrana propria*, *limitans* oder *terminans* oder die Grenzhaut (Basalmembran)“ (*Maximow*, 1927).

Man braucht nicht mehr Einzelheiten aus der Literatur zu zitieren, um die mannigfaltigen Vorstellungen von diesen problematischen Gebilden zu schildern. Unter diesen Umständen kann man selbstverständlich keine klare Vorstellung von der „Basalmembran“ oder „*Membrana propria*“ usw. gewinnen. Bis heute wurde schon eine große Anzahl von Untersuchungen über die normale Struktur der sog. Basalmembran veröffentlicht. Es ist nicht das Ziel meiner Arbeit, in die Einzelheiten einzugehen. Ich möchte hier auch weder um Worte noch um die Einzelheiten streiten, sondern die allgemeine Vorstellung der sog. Basalmembran entwickeln und versuchen, eine begriffliche Klärung dieses Gebildes anzustreben.

Bevor ich auf diese allgemeine Vorstellung eingehe, möchte ich besonders darauf aufmerksam machen, daß die sog. argyrophilen Fasern nicht nur an Länge, Dicke, Form ihrer Querschnitte und in ihrer Lagerung als Fasergewebe, sondern auch in ihrer Silberimprägnierbarkeit und in ihrer Färbbarkeit (z. B. bei *Mallory*-Färbung) ziemlich verschieden sind; kurz gesagt, daß sie nichts Einheitliches darstellen.

In Abb. 1 wurde ein schräg getroffener Drüschlauch eines ruhenden Uterus in der Silberimprägnation bei der stärksten Vergrößerung (Öl-immersion) gezeichnet. Es sei hier besonders darauf aufmerksam gemacht, daß keine Faser im serienweise geschnittenen Präparat des gleichen Materials sich mit *van Gieson*-Färbung rot färben ließ.

Die sog. argyrophilen Fasern sind in der Silberimprägnation nicht immer drehrund, sondern vielfach an der Oberfläche der Epithelien, d. h. in der „Basalmembran“, bandförmig; und es gibt ziemlich auffällige Dickenunterschiede zwischen den einzelnen Fasern, fließende Übergänge von ganz dicken Fasern zu stäbchenartigen, ganz zarten Fäserchen (Abb. 1a), ja sogar bis zu einer gelegentlich körnig imprägnierbaren gelartigen Grundsubstanz. Die Lagerung der Fasern ist nicht immer gitterartig oder schwammartig, sondern vielfach mehr parallel angeordnet (z. B. in der Basalmembran des Harnkanälchens. Abb. 1d zeigt auch diese Neigung der Faserlagerung). Man kann die Stärke der Silberimprägnation an einzelnen Fasern sowohl im normalen Zustand als auch besonders bei der sog. Demaskierung einer groben kollagenen Faser bemerken. Junge Fäserchen lassen sich im normalen Zustand schwächer als ausdifferenzierte argyrophile Fasern imprägnieren. Bei *Mallory*-Färbung kann man auch beobachten, daß die jüngsten Fäserchen sich gar nicht blau, sondern schmutzig-blaß-grau färben lassen, während die älteren argyrophilen Fasern auffällig scharf blau darstellbar sind.

Abgesehen von der eben erwähnten Uneinheitlichkeit der Fasern kann man die Ungleichmäßigkeit der Dicke der einzelnen Fasern in ihrem Verlauf bemerken

(Abb. 1b). Man dürfte das Wie dieser Ungleichmäßigkeit der Faserdicke vielleicht mit der Annahme erklären, daß einige Fibrillen auch mittels der gelartigen Grundsubstanz, nämlich durch eine Maskierung der Fibrillen, zu einer noch dickeren argyrophilen Faser sich entwickeln können, weil man gerade an einer ungleichmäßig dicken Faser nicht selten spaltartige, schwach imprägnierte Stellen und die sog. büschelartigen Verzweigungen der Fasern (Abb. 1c) beobachten kann.

Natürlich kann man als Ursache der Ungleichmäßigkeit der Faserdicke weder die ungleichmäßige Verdichtung der Grundsubstanz an der Oberfläche einer Fibrille noch den sekundär-künstlichen Einfluß durch Fixation und Hitze bei der Herstellung des Präparates ausschließen, weil man etwa rosenkranzartige Ungleichmäßigkeit der Faserdicke mehr im Paraffinschnitt als im Gefrierschnitt beobachtet.

Man bezeichnet diese uneinheitlichen Fasern als Gitterfasern oder Reticulumfasern nach der Lagerung, als argyrophile Fasern nach der Silberimprägnierbarkeit, als Fibrillen oder Urfibrillen nach der Dicke und Länge und ferner als indifferenten Fasern nach der chemischen Differenzierung (Hueck, 1920).

Es gibt ferner fließende Übergänge zwischen den sog. argyrophilen Fasern und den kollagenen Fasern oder elastischen Fasern, worauf ich hier nicht näher eingehen möchte.

Es sind also in Wirklichkeit die mit verschiedenen Namen beschriebenen Fasern (Gitterfasern, argyrophile Fasern usw.) keine einheitlichen Gebilde, sondern sowohl in der morphologischen als auch in der chemischen Differenzierung verschieden.

Die wissenschaftlichen Namen dürfen auf unserem morphologischen Gebiet — Schema gleich Gestalt im Griechischen, also Gestaltlehre oder Morphologie gleich *Schematologie* (Heidenhain, 1923) — nur der Einfachheit oder der Veranschaulichung halber gebraucht werden, wobei man nicht verkennen darf, daß die organischen Geschöpfe auch gestaltlich in Wirklichkeit gar nicht so schematisch vor uns erscheinen.

Nun komme ich erst darauf, die allgemeine Vorstellung der Basalmembran zu entwickeln.

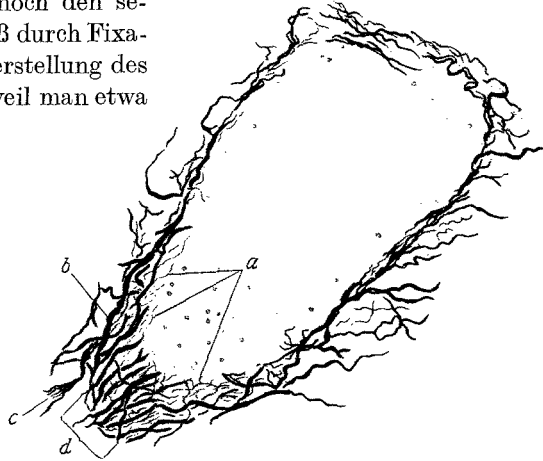


Abb 1. Ein Drüsenschlauch des ruhenden Uterus, schräg getroffen. Silberimprägnation nach Pap. Ölimmersion. Zeichnung. Man kann die Uneinheitlichkeit der sog. argyrophilen Fasern erkennen. *a* Allerfeinste Fasern, die mit Faserfärbung nicht darstellbar sind. *b* Eine ungleichmäßig dicke argyrophile Faser. *c* Sog. büschelartige Verzweigung einer dicken argyrophilen Faser. *d* Basalmembran, tangential getroffen. Fasern in ihr meistens parallel angeordnet.

Sowohl an der äußeren Oberfläche des Bindegewebes (Grenzschicht zwischen Bindegewebe und Epithel) als auch an der inneren Oberfläche des Bindegewebes (Umhüllung von Capillaren, glatten und quergestreiften Muskeln, Fettzellen usw.) findet sich eine sonderbar flächenhafte Lagerung der äußersten Ausläufer des mesenchymalen Fasergewebes, die an ihren inneren und äußeren Oberflächen in Form von Verflechtung der sog. argyrophilen Fasern erscheinen. Wenigstens gewinnt man diesen Eindruck, wenn man die Grenzflächen mit Methoden untersucht, die eine genaue Darstellung der feinsten Fasern erlauben (Silberimprägnation). Wie kommt es aber, daß man an vielen Grenzflächen mit anderen Färbemethoden (Eosin, *van Gieson*, Azan) den Eindruck einer „homogenen Membran“ hat?

Ich erkläre mir dies durch das Vorhandensein einer „Grundsubstanz“, die die Fasern umgibt und förmlich einhüllt. Diese Substanz wollen viele Forscher in der Basalmembran nicht anerkennen (s. z. B. *Roulet*¹), weil sie sie nicht sehen. Aber dieser Mangel kann an der unrichtigen Darstellungsmethode oder an der flüssigen Natur der Substanz liegen. Wer die Anwesenheit einer „Substanz“ zwischen den Fasern der Basalmembran leugnet, müßte angeben, wie er sich den Raum zwischen den Fasern ausgefüllt denkt, und müßte erklären, weshalb man mit bestimmten Methoden an bestimmten Grenzflächen (Haut, Trachea, Mamma, Hoden usw.) den sicheren Eindruck einer homogenen Membran hat (die sich an den genannten Stellen sogar durch Maceration isolieren läßt und bei frischer Untersuchung den Eindruck einer durchsichtigen, homogenen Haut macht). Ich glaube alle diese Schwierigkeiten am einfachsten durch die Annahme überwinden zu können, daß die zwischen allen Zellen und Fasern vorhandenen Spalträume als mit „Grundsubstanz“ angefüllt vorgestellt werden, welche Substanz durch die Möglichkeit eines Wechsels zwischen dem völlig flüssigen, solartigen Zustand und dem etwas festeren, gelartigen ausgezeichnet ist. Im flüssigen Zustand entspricht sie der einfachen „Gewebsflüssigkeit“ und ist mit anatomischen Methoden nicht darstellbar, im festeren Zustand dagegen erscheint sie schwach färbbar (mit Eosin homogen rot, mit *Mallory* blaßblau), bei Silberimprägnation gelegentlich feinkörnig.

Auf diesem möglichen Wechsel in dem physikalischen Zustand der Grundsubstanz scheint mir die Tatsache zu beruhen, daß auch die „Basalmembran“ an verschiedenen Grenzflächen ein verschiedenes Aussehen hat. Gemeinsam ist allen Grenzschichten ein zusammenhängendes Faserwerk, das mit den Fasern des Bindegewebes in unmittelbarem Zusammenhang steht. Verschieden ist aber bereits die feine Anordnung der Fasern (bald Netz, bald Gitter, bald Bündel), ihr Aussehen, ihre Dicke und ihre chemische Differenzierung (bald nur mit Silberimprägnation darstellbar, bald färberisch als kollagene oder elastische Faser

¹ *Roulet*: Erg. Path. 32 (1937).

ansprechbar) und verschieden ist vor allem die Beschaffenheit der sie umgebenden Grundsubstanz. Vorhanden ist diese Substanz zwar stets, aber wenn sie flüssig ist (z. B. Uterus, Magen-Darm usw.), so erscheint die Grenzsicht als „leeres“ Fasernetz, wenn sie fester ist (Haut, Mamma usw.) als „homogene“ Membran, die Fasern einschließt. Schließlich ist es sogar möglich, daß die Grenzzone mehrschichtig wird (alternde Keimdrüse, Mamma usw.), so daß neben einer „homogenen“ Membran wieder ein Fasernetz mit flüssiger (unsichtbarer) Grundsubstanz erscheint.

Nach obiger Darstellung möchte ich das *Fasergeflecht mit der Grundsubstanz zusammen* an der äußeren oder an der inneren Oberfläche des Bindegewebes als die sog. *Basalmembran* auffassen. Es gibt lediglich örtliche Verschiedenheiten bezüglich der Differenzierung dieser Membran.

Wenn man etwa zur Veranschaulichung schematisch die Basalmembranen einteilen will, so kann man folgende drei Typen unterscheiden (Abb. 2):

A. Gitterfasernetz in flüssig-solartiger Grundsubstanz (Beispiel: Uterus).

B. Gitterfasernetz in homogen darstellbarer gelartiger Grundsubstanz (Beispiel: Corium).

C. Gitterfasernetz wie bei A neben dem Typus B (Beispiel: Hoden).

Es sei hier kurz betont, daß die Basalmembran eines Gewebes sowohl im normalen Zustand als auch im pathologischen Zustand nicht immer als *ein* Typ erscheint. So stellt sich die Basalmembran der Uterusdrüsen beispielsweise schon im ruhenden Zustand, besonders bei der menstruellen Hyperplasie, vielfach als zweiter Typ wie am Corium dar.

Ferner sind die Querschnitte der Fasern in der Basalmembran als eine gleichmäßige Schicht drehrunder Punkte gezeichnet worden, während sie nicht nur im einschichtigen Fasernetz, sondern auch in Wirklichkeit in verschiedenen Gestalten und Lagerungen erscheinen, wie ich schon vorher mit der Bemerkung über die sog. argyrophilen Fasern erwähnt habe. Es kann z. B. am Ausführungsgang der Milchdrüse beobachtet werden, daß ein elastisch- und zugleich silberimprägnierbares und parallel angeordnetes Fasersystem in der äußeren Schicht der Basalmembran erscheint.

Wenn ich auch die obige Unterscheidung der drei Typen der Basalmembran schematisch dargestellt habe, so sind diese drei Typen nicht wesentlich verschieden. Es kommt lediglich darauf an, daß die Phase der Grundsubstanz und die Differenzierung der Fasern sowohl an einzelnen Geweben als auch an einzelnen Stellen eines Gewebes verschieden und wechselnd sind.

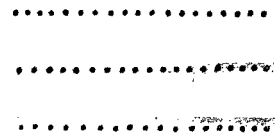


Abb. 2. Schematische Darstellung der drei Typen der Basalmembran im senkrechten Schnitt. Querschnitt der Fasern als schwarze Punkte gezeichnet. Grundsubstanz im flüssig-solartigen Zustand nicht gezeichnet. Grundsubstanz im gelartigem Zustand als diffus graues Bändchen gezeichnet.

Bildung und Umbildung der Basalmembran bei pathologischen Zuständen von Geweben.

Es gibt wenig systematische Untersuchungen über die morphologische Pathologie der Basalmembran, nur einzelne Beobachtungen, die vorwiegend als Teilbefunde aufgezeichnet sind (*Orsós*, 1926; *Rössle*, 1933; *Schürmann* und *MacMahon*, 1933; *K. Hueck*, 1935).

Wie ich schon in der Einleitung erwähnte, habe ich hier weder statistisch an einzelnen Geweben noch an der inneren Oberfläche des Bindegewebes (Umhüllung der Blutcapillaren, Muskeln usw.) untersucht. Meine Untersuchungen sind vielmehr hauptsächlich am Uterus, am Corium und an der Mamma ausgeführt, womit ich zur allgemeinen Kenntnis der morphologischen Membranpathologie beitragen möchte.

Ich bin mir deswegen wohl bewußt, daß die Membranpathologie auf unserem morphologischen Gebiet sich mit meiner Studie keineswegs erschöpft und daß es weiterer Erforschung dieses Gebildes sowohl statistisch an einzelnen Geweben als auch vom allgemeinen Standpunkt aus bedarf. Trotzdem möchte ich meine und auch schon bekannte Ergebnisse von einem bestimmten Gesichtspunkt aus zusammenstellen, um ein vorläufiges Gerüst der morphologischen Membranpathologie zu bauen.

Die Basalmembran kann nach unserer Vorstellung in zwei Bestandteile, nämlich in Grundsubstanz und Fasern, zergliedert werden. Ihre Bildung und Umbildung muß also an ihren Bestandteilen beobachtet werden. Aber es gibt mannigfache Einteilungsmöglichkeiten der Naturerscheinungen, deren Auswahl nur von der Nützlichkeit zu einem bestimmten Zweck abhängig ist, z. B. dem nach Vereinfachung und schneller Verständigung. Aus dem letzten Grund habe ich vorläufig folgende Einteilung vorgenommen:

I. Neubildung der Basalmembran (d. h. Aufbau des ganzen Systems), die ich bei Epithelhyperplasie, gut- und bösartigen epithelialen Geschwülsten beobachtet habe.

Über die embryologische Entstehung der Basalmembran habe ich selbst keine Untersuchungen angestellt. Aber ihre Neubildung im fertigen Organismus ist ihrer Entstehung vielleicht in vieler Hinsicht gleich.

II. Umbildung der Basalmembran. Diese kann in zweierlei Untergruppen eingeteilt werden:

A. umschriebene, an sich harmlose Umbildung, die sehr leicht wiederhergestellt werden kann: *Lückenbildung in der Basalmembran*;

B. mehr diffuse und dauerhaftere Umbildung, nämlich zunehmende Veränderung der Beschaffenheit der Grundsubstanz mit allmählicher Einbeziehung der Fasern bis zur völligen Nekrose (Degeneration ist ein zu gewaltsam entwickelter Begriff dafür):

Hyalinose, Amyloidose, fibrinoide Nekrose usw.

Über diese Art der Umbildung habe ich keine eigenen Untersuchungen angestellt, da sie bereits gut bekannt ist. Ich verweise auf die Lehrbücher.

I. Neubildung der Basalmembran bei Epithelhyperplasie und epithelialen Tumoren.

Über die Neubildung der capillären Basalmembran hat *K. Hueck* kürzlich genaue Untersuchungen gemacht. Ich konnte sonst keine Literatur bezüglich der Neubildung der Basalmembran im fertigen Organismus finden. Es ist bekannt, daß Parenchym und Stroma bei gutartigen Geschwülsten gemeinsam gestaltet werden und die Beziehungen zwischen beiden Anteilen dem normalen Vorbild sehr nahe kommen und daß sogar z. B. im Adenom an der Grenzfläche der beiden Gewebe eine *Membrana propria* entsteht. Ganz anders pflegt man über das Carcinom zu urteilen: „Typische Korrelationen wird man vergebens suchen. In keinem, wenn auch noch so hoch differenzierten Carcinom wird man eine typische Beziehung zwischen Epithel und Bindegewebe finden. *Basalmembran, Eigenmembran werden niemals gebildet*“ (*Borst, 1924*).

Dagegen sieht man in der sog. Durchbrechung der Basalmembran eine Eigenschaft des Carcinoms. So schreibt *Borst 1934*, daß die aktive Zerstörung der *Membrana propria* von Drüsen usw. durch autonom wachsende Körperzellen sichere Kennzeichen der Malignität sind.

Es ist aber überflüssig, einzelne Literaturangaben bezüglich der Basalmembran bei Carcinomen zu zitieren, weil meine Vorstellung von der Basalmembran mit der klassischen nicht übereinstimmt. Ich möchte also meine Ergebnisse über die Neubildung der Basalmembran bei Epithelhyperplasie und Tumoren von dem Gesichtspunkt der an dieser Stelle entwickelten Vorstellung vom Bau der Basalmembran aus schildern.

Beim normalen oder pathologischen Wachstum der Epithelien sind grundsätzlich folgende zwei Möglichkeiten unterscheidbar:

1. Epithelwachstum mit gleichzeitig erfolgreichem und gestaltlich angepaßtem Bindegewebswachstum;
2. selbständiges Epithelwachstum ohne gestaltlich angepaßte Bindegewebswucherung.

Bei beiden Möglichkeiten können zwei Formen von Neubildung der Basalmembran beobachtet werden:

1. Echte Neubildung der Basalmembran.
2. Neubildung der Membran durch räumliche Umlagerung von schon vorhandenen Fasern.

Die erste Möglichkeit konnte ich bei einfacher Epithelhyperplasie, bei gutartigen epithelialen Geschwülsten, aber auch bei hochdifferenzierten Carcinomen beobachten. Dafür werden in Abb. 3 drei Beispiele gezeigt. Abgesehen von quantitativen Unterschieden an verschiedenen Stellen eines Präparates und an einzelnen Präparaten ist die an der Oberfläche der Epithelien neugebildete Basalmembran nicht wesentlich verschieden.

Abgesehen von kollagenen Fasern bei c in B 2 sind alle Fasern in Silberpräparaten sog. indifferente argyrophile Fasern.

In Silberpräparaten (Abb. 3: A², B² und C²) kann man um Epithelzapfen nicht mesenchymale Zellen, sondern nur Silberfasern sehen. Man sieht außerdem in B² schon kollagenisierte Fasern im Stroma. Bei anderen Präparaten (*Mallory*- und *van Gieson*-Färbungen) kann man ohne Zweifel in der Umgebung der wachsenden Epithelien sicher neugebildete mesenchymale Zellen in Form von Fibrocyten, Fibroblasten und Reticulumzellen beobachten. Die unmittelbare Umgebung der wachsenden Epithelien ist nämlich mehr oder weniger zellreich. Der sog. Entzündungsherd in der unmittelbaren Umgebung der Epithelien (Abb. 3: A¹)

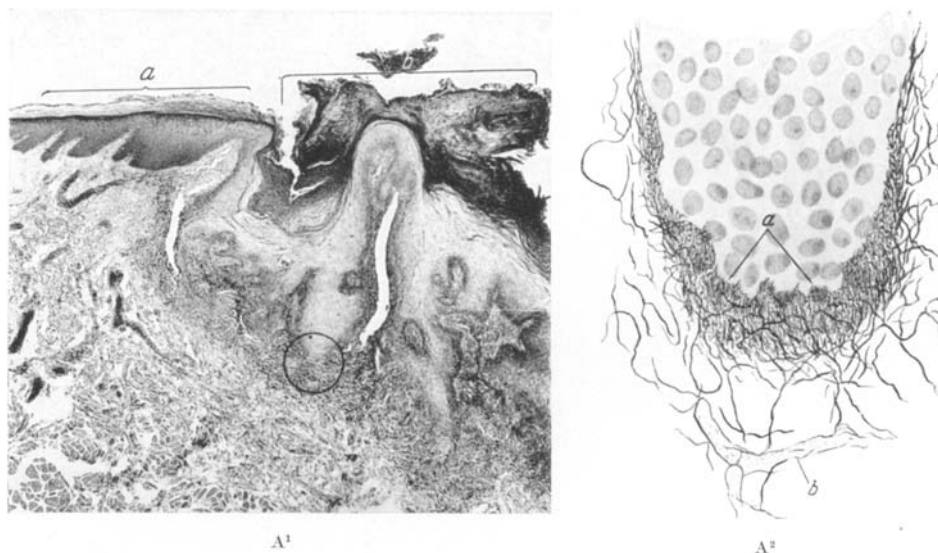
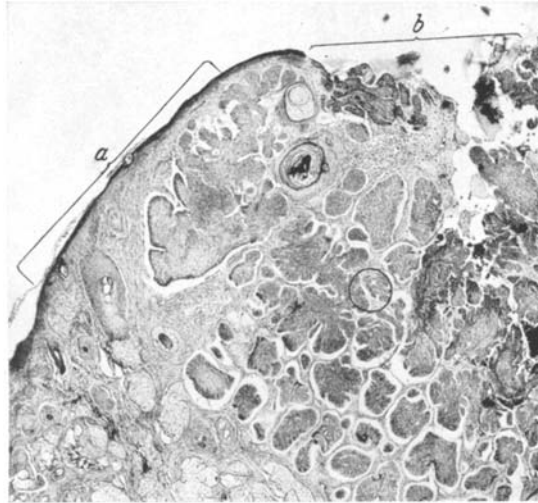


Abb. 3, A¹ und A² (Erklärung S. 662).

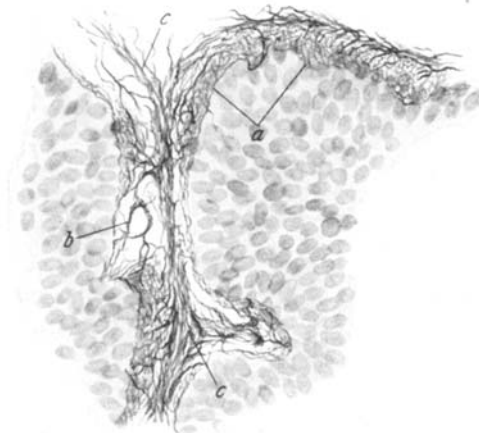
besteht keineswegs lediglich aus Lymphocyten oder Leukocyten, sondern immer aus faserbildungsfähigen Zellen und aus Capillaren. Ich möchte diese aufgelockerte Grenzzone nicht einfach als eine chronische Entzündung, wie man sie vielfach beschreibt, auffassen, sondern einem lymphoretikulären Aufbau einerseits und einem Granulationsgewebe andererseits gleichstellen. Diese Auffassung ist gerade für die weitere Schilderung wichtig.

Man kann ferner in jedem Bild von Silberpräparaten (Abb. 3, die rechte Reihe) sehr auffallende Überzüge an der Oberfläche von Epithelhaufen besonders schön in Tangentialansichten sehen. Der Überzug, d. h. die Basalmembran, besteht in der Silberimprägnation aus äußerst feinen Fäserchen und Körnchen, die man auch an der gelegentlich längs getroffenen Basalmembran von Blutcapillaren (Abb. 3: A² und B²) sehen kann. Diese neugebildete Basalmembran erscheint aber bei *Mallory*-Färbung

als eine diffus blaßblau gefärbte homogene Membran, in der man gelegentlich mehr oder weniger faserige Struktur erkennen kann.



B¹

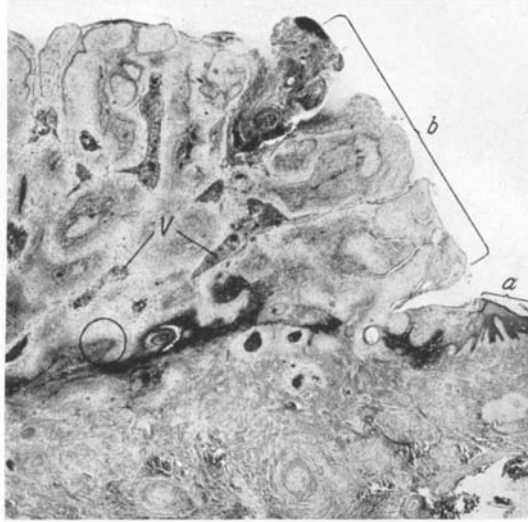


B²

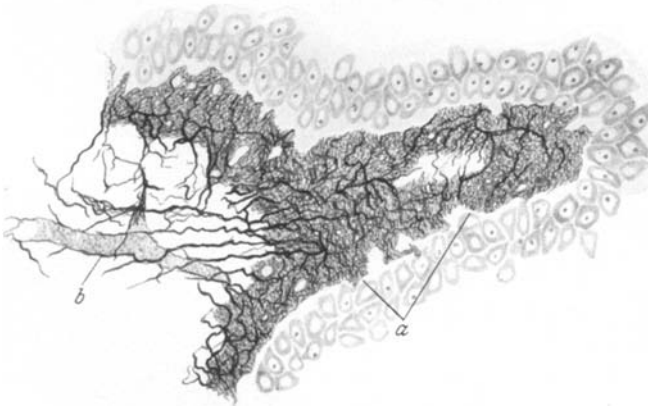
Abb. 3, B¹ und B² (Erklärung S. 662).

Was für eine Beziehung haben die Fäserchen in der Basalmembran mit den schon ausdifferenzierten Fasern in der aufgelockerten Umgebung von Epithelzapfen? Durch die Bewegung der Mikrometerschraube kann man erkennen, daß die letzteren sich als die äußersten Ausläufer teils in der Basalmembran verlieren, teils an oder auf derselben liegen.

Bis hierher habe ich objektive Befunde geschildert, die ich auch an der Mamma (Mastopathia chronica cystica, Fibroadenoma und



C¹



C²

Abb. 3, C¹ und C².

Abb. 3. A¹, B¹ und C¹: Übersichtsbilder. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Schwache Vergrößerung, Photos. A², B² und C²: Silberimprägnation nach Pap. Starke Vergrößerung. Zeichnungen. A² ist eine Stelle, die einem durch einen Kreis in A¹ markierten Teil entspricht. B² und C² sind ebenfalls solche Stellen. A¹: Epithelhyperplasie. a Normale Haut, b Atypische Epithelwucherung mit sog. „chronischer Entzündung“. A²: a Tangentialansicht der Basalmembran. b Blutcapillare, längs getroffen. B¹: Basaliom der Haut im Sinne Huecks (1937), das man dem Carcinoid des Darmes gleichstellen kann. a Normale Haut, b Tumor. B²: a Tangentialansicht der Basalmembran. b Blutcapillare, quer getroffen, c Junge kollagene Fasern im Stroma. C¹: Ausdifferenziertes Carcinom der Haut (verhornendes Plattenepithelcarcinom). a Normale Haut, b Tumor, V Verhornung. C²: a Tangentialansicht der Basalmembran. b Blutcapillare, längs getroffen.

Carcinoma) und am Uterus (glanduläre und menstruelle Hyperplasie, Metropathia chronica und Carcinoma) festgestellt habe. Nun gilt es noch, ein schwieriges Problem zu lösen: Wie kann man sich die Art und Weise der Faserneubildung vorstellen? Die mit *Mallory*-Färbung homogen darstellbare gelartige Grundsubstanz kann aus der flüssigen durch sog. Sol-Gel-Umwandlung im physiko-chemischen Sinne entstehen, weil die Grundsubstanz im flüssigen Zustand als Gewebslymphe überall vorhanden ist. Die in der Basalmembran sichtbaren Fäserchen stellen dann weiter den festen Zustand der gelartigen Grundsubstanz dar.

Man darf sich also vorstellen, daß sich die flüssige Grundsubstanz vom flüssigen über den gelartigen zum festen Zustand umbilden kann.

Die immer noch umstrittene Frage, ob die Entstehung der Fasern extra- oder intracellulär erfolgt, soll hier nicht erörtert werden.

Nimmt man eine extracelluläre Entstehung der Fasern an, so gibt es zwei Möglichkeiten: entweder entstehen sie als Verzweigung oder Sprossung der schon vorher vorhandenen dickeren Faserbündel des Bindegewebes oder sie entstehen autochthon in der gelartigen Grundsubstanz ohne direktes Auswachsen der vorhandenen Fasern. Die Annahme der ersten Möglichkeit läßt sich meines Erachtens weder unmittelbar beweisen, noch widerlegen. Der Grund zur Annahme der zweiten Möglichkeit scheint mir der zu sein, daß man zuviel der äußerst feinen Fäserchen im Vergleich mit den dickeren Gitterfasern sieht und daß es andererseits fließende Übergänge zwischen Fäserchen und Körnchen in der Basalmembran gibt. Ich möchte also beide Möglichkeiten gelten lassen; aber man kann mit den heutigen Untersuchungsmethoden nicht sicher entscheiden, auf welche Art die einzelnen Fäserchen im Einzelfall entstanden sind.

Aber auch bei Annahme der extracellulären Faserbildung bleibt die weitere Frage: entstehen Fasern überhaupt ohne jede Zellbeteiligung?

Nach *Doljanski* und *Roulet* (1933) sind zwei Möglichkeiten der Art der Zellbeteiligung denkbar:

- a) die Zellen scheiden selbst Kollagen oder kollagenähnliche Substanz aus, die in der Nähe der Zelle in faseriger Form ausfällt;
- b) die Zellen wandeln das sie umgebende interplasmatische Substrat zu Kollagen um.

Gedanklich ist die erste Möglichkeit als eine direkte Zellbeteiligung, die zweite als eine indirekte aufzufassen.

Doljanski und *Roulet* (1933) wollen in vitro beobachtet haben, daß sich faserartige Bildungen im geronnenen Kulturmedium auch bei Zellfreiheit des Mediums entwickeln können. Es kann nach beiden Autoren aber nicht bezweifelt werden, daß der Zelle bei dem Vorgang der Fibrillenbildung eine entscheidende Rolle zukommt. *Rössle* (1933) hat ferner beobachtet, daß bei der Basedow-Leber ein bindegewebiger bzw. faseriger

Schwamm im zellfreien Exsudat der sog. pericapillären Lymphspalten ohne Neubildung von Bindegewebszellen sich entwickelt und er hat diesen Vorgang der Sklerose nach den obigen Ergebnissen von *Doljanski* und *Roulet* als eine von Zellen unabhängige Faserneubildung aufgefaßt. Es scheint mir jedoch in seinem Fall nicht ausgeschlossen zu sein, daß die schon vorhandenen mesenchymalen Zellen (Capillarendothelien) eine Rolle gespielt haben, wenn sie sich auch quantitativ nicht verändert haben

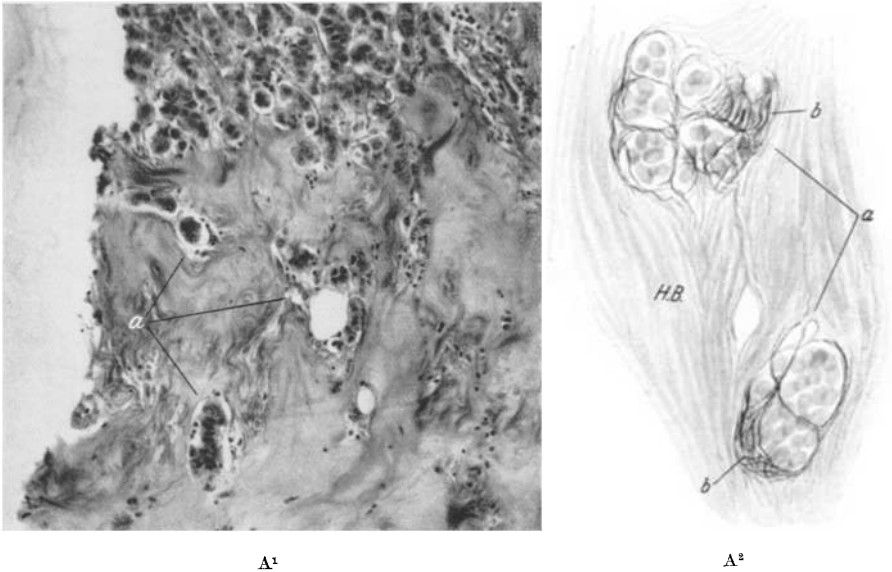


Abb. 4. A¹ Übersichtsbild eines undifferenzierten Mammacarcinoms, *van Gieson*-Färbung. Schwache Vergrößerung. Photo. a Krebszellen im hyalin verquollenen Bindegewebe. A² Silberpräparat aus einer a bei A¹ entsprechenden Stelle. Starke Vergrößerung, Zeichnung. Silberimprägnation nach *Pap.* H.B. Hyalin verquollenes Bindegewebe. a Krebszellen im obigen Bindegewebe. b Basalmembran um Krebszellen, tangential getroffen.

und es mit unseren heutigen Methoden nicht zu beweisen ist, die Faserbildung mit Bestimmtheit auf ihre Mitbeteiligung zurückzuführen.

Jedenfalls konnte ich in meinen Untersuchungen niemals Faserbildung ohne das Vorhandensein der mesenchymalen Zellen beobachten, weil ich meine Untersuchungsobjekte immer *in vivo* beobachtet habe.

Die zweite Möglichkeit, d. h. die räumliche Umlagerung der vorhandenen Fasern, möchte ich durch Abb. 4 erläutern. Man kann vielfach den Eindruck gewinnen, daß eine solche Möglichkeit bei jedem wenig oder undifferenzierten Carcinom zu beobachten ist. Der Beweis dafür ist aber sehr schwierig; denn wenn Carcinomzellen in das gewöhnliche Bindegewebe infiltrierend hineinwachsen, so erscheinen die ruhenden Bindegewebszellen neben Rundzellen als anscheinend aktivierte Zellen

mit blasigen Kernen in der Umgebung von Carcinomzellhaufen, und man kann Faserbildung mit Beteiligung von Bindegewebszellen nicht ausschließen. Ich habe deswegen als ein Beispiel der zweiten Möglichkeit ein hyalin verquollenes, sehr kernarmes Bindegewebe an der Mamma ausgewählt, in das einige undifferenzierte Carcinomzellhaufen hineinwachsen.

Das Auftreten der argyrophilen Fäserchen um Carcinomzellen möchte ich durch eine Art von „Demaskierung“, deren Beispiel am Knorpelgewebe sehr deutlich zu beobachten ist, verstehen. Diese Fäserchen sind nicht als neugebildet aufzufassen, sondern lediglich als wieder sichtbar gewordene Fäserchen zu betrachten. Die Grundsubstanz zwischen den Fäserchen ist aber noch flüssig, und man kann diese Basalmembran dem ersten Typ wie am Uterus gleichstellen.

Es handelt sich also in der zweiten Möglichkeit von Neubildung der Basalmembran nicht um Faserneubildung, sondern um das Sichtbarwerden von Fasern in der unmittelbaren Umgebung der Krebszellen.

Wenn man die Grenzfläche zwischen Parenchym und Stroma bei bösartigen Geschwülsten betrachtet, so kommt natürlich vor allem die Erscheinung zur Beobachtung, daß die vorhandene Basalmembran und die Bindegewebsfasern durch Auseinanderdrängung und Zerreißung zugrunde gehen. Insofern muß auch ich bestätigen, daß, je anaplastischer eine Geschwulst ist, desto mehr das histologische Bild die Zerstörung der Grenzflächen erkennen läßt. Worauf ich nur nachdrücklichst hinweisen möchte, ist die Tatsache, daß die Verhältnisse der Basalmembran allein zur Erfassung der Bösartigkeit von Geschwülsten nicht maßgebend sind, sondern daß viele andere morphologische Merkmale zugleich berücksichtigt werden müssen. *Insbesondere kann das Vorhandensein einer Basalmembran nicht gegen die Carcinomdiagnose benutzt werden!* Ich möchte sogar glauben, daß auch die feinere Untersuchung der Parenchym-Stroma-Verhältnisse von dem Gesichtspunkt der morphologischen Membranpathologie aus zur genaueren Unterscheidung von Geschwülsten beitragen kann. Es bedarf also weiterer systematischer Forschung auf diesem Gebiet.

II. Umbildung der Basalmembran.

A. Umschriebene Umbildung: Lückenbildung in der Basalmembran bei Entzündung.

Es wurde bis heute keine genauere Untersuchung über Lückenbildung in der Basalmembran beim Durchtritt von wandernden Zellen veröffentlicht. K. Hueck (1935) hat in der capillären Basalmembran deutliche Lücken beobachtet, wobei es sich nach ihm um umschriebene Verflüssigungen des im übrigen gelartigen Zustandes der Membran handeln muß. „Deutliche Lücken („Stomata“) zwischen den einzelnen kernhaltigen Teilen der Epithelschicht der Gefäßwand gibt es in den gewöhnlichen Capillaren nicht; wandern Zellen durch die Capillarwand aus dem Blut in das Gewebe und umgekehrt, so durchbrechen sie die cytoplasmatische Lage vorübergehend; solche Lücken schließen sich aber unmittelbar nach dem Durchtritt der Zellen“ (Möllendorf, 1933).

Ich konnte weitere Untersuchungen über Lückenbildung in der Basalmembran in der Literatur nicht finden. Ein gutes Beispiel für Lückenbildung in der Basalmembran habe ich an einer entzündeten Haut beobachtet, wobei man die Morphologie der Lücken am schönsten erfassen kann (Abb. 5).

Diese Lückenbildung kann in zweierlei Art und Weise vor sich gehen:

1. durch Verschiebung von Fasern mit Verflüssigung der Grundsubstanz;
2. durch Ausfall von Fasern mit Verflüssigung der Grundsubstanz.

Was die Fasern anlangt, so ist die erste Möglichkeit als ein mechanischer Vorgang aufzufassen, die zweite als ein physiko-chemischer.

Ein Beispiel für die erste kann man bei a in Abb. 5 sehen: das Loch ist dort etwa spaltförmig und sein Rand ist ganz glatt. Man kann dieses Bild nicht anders auffassen, als daß es sich um Faserverschiebung handelt. Inmitten des Loches findet sich nur flüssige Grundsubstanz, so daß man Verflüssigung der gelartigen Grundsubstanz annehmen darf. An den Rändern solcher Löcher oder in ihrer unmittelbaren Umgebung kann man manchmal Verdichtungen von Fasern beobachten, wobei verschobene Fasern sich einander nähern und es nicht selten zur Bildung einer dickeren Faser kommt. Einen solchen Vorgang faßt man im allgemeinen als sog.

Faserverschmelzung auf, während er in Wirklichkeit als eine Maskierung von Fasern durch die dazwischen vorhandene Grundsubstanz zu betrachten ist.

Die zweite Möglichkeit sieht man bei b in Abb. 5: der Rand des Loches ist nicht so glatt wie bei a, sondern mehr oder weniger zackig. Am Rand des Loches zeigen sich sehr deutlich viele Stümpfe von Fasern. Man sieht inmitten des Loches wie bei a einen leeren Raum; es muß sich also wohl um umschriebene Verflüssigung von gelartiger Grundsubstanz handeln. Was die Fasern anbelangt, so kann man die Entstehung des Loches nur dadurch verstehen, daß die Fasern sich vom festeren über den gelartigen bis zum flüssigen Zustand umgewandelt haben. Zerfall von feineren Fasern hat Orsós auch schon 1926 an Gallertmark in dem die Fettzellen umhüllenden Fasergeflecht beobachtet.



Abb. 5. Entzündete Haut, schräg getroffen. Silberimprägnation nach Pap. Starke Vergrößerung. Zeichnung.

Es muß sich also bei b um eine Art „Desmolyse“ und Verflüssigung der gelartigen Grundsubstanz handeln. An einzelnen Löchern zeigen sich nicht selten mannigfache Kombinationsformen der zwei Möglichkeiten.

Es ist schon 1899 von *Kromayer* beschrieben, daß die Basalmembran der Haut eine durch Lücken durchbrochene homogene Grenzschiebt ist. Ist das Loch aber ein beständiges Gebilde im Sinne der „Stomata“ oder ein immer wieder sich schließendes Gebilde? Wenn man auch den Prozeß nicht direkt beobachten kann, so möchte ich die letzte Auffassung doch auf Grund folgender Tatsachen mit höchster Wahrscheinlichkeit annehmen: Erstens sieht man diese Löcher unvergleichbar häufiger im Entzündungsherd als im normalen Teil und ihre Zahl ist an einzelnen Stellen



Abb. 6. Basalmembran der entzündeten Haut, tangential getroffen. Silberimprägnation nach *Pap.* Starke Vergrößerung. Zeichnung. Die Löcher sind aus verschiedenen Stellen mehrerer Präparate in einem Bild zusammen dargestellt.

fast immer viel geringer als die Zahl der durchgetretenen Wanderzellen. Zweitens sind diese Löcher teils rund, teils länglich oval oder spaltförmig, dauernd von wechselnder Gestalt, Größe und Lage (Abb. 6). Drittens kann man durch die Bewegung der Mikrometerschraube beobachten, daß sich in einem Loch silberimprägnierbare Körnchen und Stäbchen befinden, auch wenn die Entscheidung des Auf- oder Abbaues von Fasern an einzelnen Körnchen und Stäbchen fast unmöglich ist.

Es dürfte sich also sowohl bei dem ersten Typus der Lückenbildung (Verschiebung von Fasern) als auch bei dem zweiten (Ausfall von Fasern) um einen reversiblen Vorgang handeln, und man kann sich vorstellen, daß die Rückbildung einer Lücke in der ersten Art schneller als in der zweiten vor sich gehen kann.

Wenn aber diese Lückenbildung in starkem Grade auftritt, dann führt sie letzten Endes zur völligen Verflüssigung und damit zur Auflösung der Basalmembran.

B. Gleichmäßige Umbildung der Basalmembran.

Diese Umbildungen wurden von mir selbst nicht untersucht. Ich würde die Hyalinose, Amyloid- und Fettablagerung usw. hierher rechnen.

Es handelt sich um Änderungen der Grundsubstanz. Ich zähle sie hier nur der Vollständigkeit meiner Übersicht halber auf.

Zusammenfassung.

1. Die Grundsubstanz kann sich vom solartigen (flüssigen und nicht-darstellbaren) über den gelartigen (membranös- oder körnigdarstellbaren) bis zum festen Zustand (feine indifferente Fasern) umwandeln, und der umgekehrte Vorgang ist auch möglich.

2. Die mit verschiedenen Namen beschriebenen feinen Fasern (Silber- oder Gitterfasern usw.) sind keine einheitlichen Gebilde, sondern sowohl in der morphologischen als auch in der chemischen Differenzierung verschieden.

3. Die Basalmembran besteht morphologisch aus einem flächenhaft gelagerten Faserwerk — sowohl an der äußeren Oberfläche des Bindegewebes (Grenze zwischen Bindegewebe und Epithel) als auch an der inneren Oberfläche des Bindegewebes (Umhüllung von Capillaren, glatten und quergestreiften Muskeln, Fettzellen usw.) — und aus der Grundsubstanz (im flüssig-solartigen oder gelartigen Zustand) zwischen einzelnen Fasern.

Die Basalmembran kann nach dem Aufbau aus Grundsubstanz und Fasern in drei Typen unterteilt werden:

A. Gitterfaserwerk in flüssig-solartiger Grundsubstanz (Beispiel: Uterus).

B. Gitterfaserwerk in gelartiger Grundsubstanz (Beispiel: Corium).

C. Gitterfaserwerk wie bei A neben dem Typus B (Beispiel: Hoden).

4. *Neubildung* der Basalmembran wurde bei Epithelhyperplasie und bei gut- und bösartigen epithelialen Geschwülsten beobachtet. Die Neubildung kann in zwei Arten eingeteilt werden:

A. Echte Neubildung von Grundsubstanz und Fasern, wobei die Mitwirkung neugebildeter mesenchymaler Zellen wahrscheinlich erscheint. Derartige Neubildung beobachtet man bei Epithelhyperplasie, um gutartige epitheliale Geschwülste, aber auch um hochdifferenzierte Carcinome.

B. Räumliche Umlagerung von vorher vorhandenen Fasern ohne Neubildung der faserbildungsfähigen Zellen. Dies beobachtet man auch schon um wenig oder undifferenzierte Carcinome.

5. Die *Umbildung* der Basalmembran kann in zwei Arten gegliedert werden:

A. Umschriebene Form. Lückenbildung in der Basalmembran, z. B. bei Entzündung. Dabei handelt es sich: a) um Verflüssigung der Grundsubstanz mit Verschiebung der Fasern; b) um Ausfall von Fasern mit Verflüssigung der Grundsubstanz.

Es gibt in Wirklichkeit mannigfache Kombinationen dieser zwei Formen. Die Lückenbildung in der Basalmembran ist als ein reversibler

Vorgang aufzufassen; die Löcher sind keineswegs „Stomata“ im Sinne von beständigen Gebilden.

B. Diffuse Form. Hierbei handelt es sich um Vorgänge in der Grundsubstanz (Hyalinose, Amyloid- und Fettablagerung usw.), die längere Strecken befallen und viel schwerer rückbildungsfähig sind.

Schrifttum.

Borst, M.: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. 1924. — *Z. Krebsforsch.* **40** (1934). — *Doljanski, L. u. F. Roulet*: *Virchows Arch.* **291** (1933). — *Heidenhain, M.*: Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanik der Organismen, 1923, H. 32. — *Hueck, K.*: *Virchows Arch.* **296** (1935). — *Hueck, W.*: *Beitr. path. Anat.* **66** (1920). — *Morphologische Pathologie*, 1937. — *Kromayer*: *Arch. Entw.mechan.* **8** (1899). — *Maximow, A.*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 2/1. 1927. — *Meyer, A.*: *Logik der Morphologie*, 1926. — *Möllendorf, W.*: *Lehrbuch der Histologie*, 1933. — *Orsós, F.*: *Beitr. path. Anat.* **76** (1926). — *Pap, T.*: *Zbl. Path.* **47** (1929). — *Rössle, R.*: *Virchows Arch.* **291** (1933). — *Schaffer, J.*: *Lehrbuch der Histologie und Histogenese*, 1933. — *Schürmann, P. u. H. F.*: *MacMahon*, *Virchows Arch.* **291** (1933).
