

Anatomische Untersuchungen über die Verbreitungswege bösartiger Geschwülste / von Edwin E. Goldmann.

Contributors

Goldmann, Edwin E. 1863-1913.

Publication/Creation

[Place of publication not identified] : [publisher not identified], [1896?]

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/fn5v944u>

License and attribution

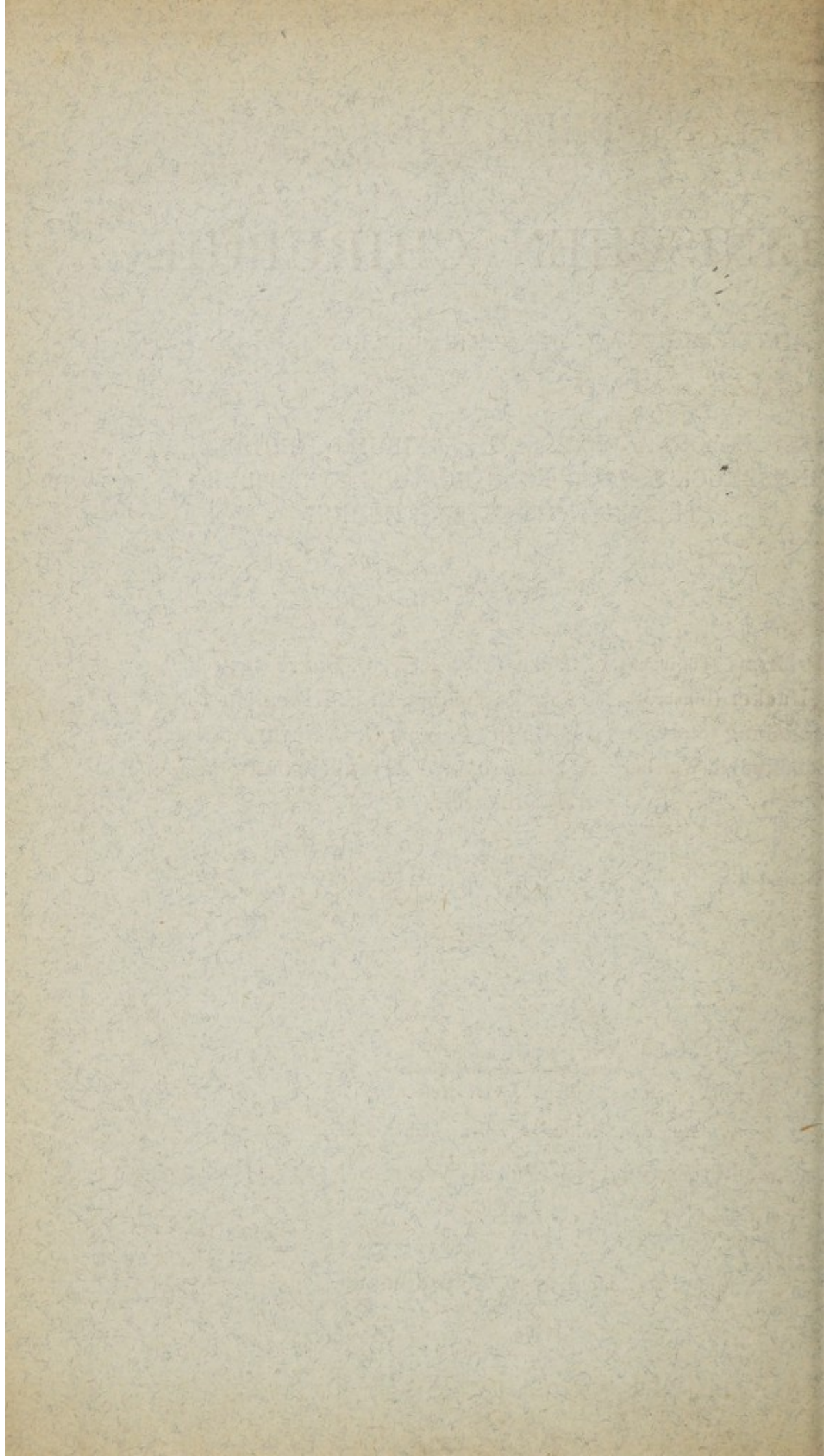
This work has been identified as being free of known restrictions under copyright law, including all related and neighbouring rights and is being made available under the Creative Commons, Public Domain Mark.

You can copy, modify, distribute and perform the work, even for commercial purposes, without asking permission.



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>

Prof. Dr Edwin E. Goldmann.



AUS DER

FREIBURGER CHIRURGISCHEN KLINIK

DES PROF. DR. KRASKE.

XXII.

Anatomische Untersuchungen über die Verbreitungs- wege bösartiger Geschwülste.

Von

Prof. Dr. **Edwin E. Goldmann,**

(Hierzu Taf. XXIII—XXVIII).

Angesichts der umfassenden Arbeiten, die bis auf die neueste Zeit von den berufensten Autoren zur Erforschung der bösartigen Geschwülste unternommen worden sind, dürfte es vermessen erscheinen, die so vielfach erörterte Frage über die Beziehungen derselben zum Gefäßsystem einer abermaligen Untersuchung zu unterziehen. Nicht allein die Ernährung der Neubildungen, auch ihre Verbreitung geschieht durch die Gefäße, kein Wunder daher, dass diese zum Ausgangspunkt von vielen Untersuchungen gedient haben, welche das Wesen der Bösartigkeit gewisser Geschwülste darthun sollten. Während nunmehr die Histiogenese maligner Tumoren als eine, im Wesentlichen gelöste pathologische Aufgabe gelten darf, erscheint ihre Aetiologie trotz den mannigfachen Versuchen, einen Parasitismus des Sarkoms und Carcinoms morphologisch und experimentell festzustellen, noch völlig verschleiert. „Nur die Aussenwerke dieser rätselhaften Erkrankung“ sind zugänglich gemacht worden und einer jeden Arbeit, die diese zugänglicher macht, ist ein ge-

wisses Verdienst nicht abzusprechen, gehören doch „die Bedingungen der Entstehung, des Wachstumes und des Unterganges des Krebses“, wie Virchow betont hat, „zu den höchsten Fragen, welche die medicinische Praxis an die medicinische Wissenschaft stellen kann“¹⁾.

Sollten nun für die Beziehungen der malignen Tumoren zum Gefäßsystem auf histologischem Wege neue Gesichtspunkte aufgefunden werden, so durften dieselben nur in der Anwendung einer neuen Untersuchungsmethode gesucht werden, welche in erster Linie die specifisch funktionierenden Gewebsbestandteile der Gefäßwand, das elastische Faserwerk derselben berücksichtigt, dessen Bedeutung bei Gefässerkrankungen durch die pathologischen Erfahrungen der letzten Jahre in das rechte Licht gerückt worden ist. Schon die ersten Versuche, die ich nach dieser Richtung unternommen habe, machten mich mit der wichtigen Thatsache vertraut, dass unter den „Zwischensubstanzen“, zu denen ich nach dem Vorgang von Weigert die elastischen Fasern zählen möchte, diese dem vorrückenden Carcinom und Sarkom mit am längsten und nachhaltigsten einen Widerstand entgegensetzen können. Geschwulstherde, die gesondert entstanden, sekundär mit einander verschmelzen, verraten nicht selten ihren Wachstumsmodus durch spärliche elastische Fasern, welche sie von einander trennen und welche von dem Zwischengewebe allein erhalten geblieben sind. Selbst den Zerfall der Neubildung sowohl carcinomatöser und sarkomatöser Natur überdauert häufig das elastische Gewebe. In nekrotischen Geschwulstabschnitten sind häufig die alten Gefäßbahnen noch vorgezeichnet durch den charakteristischen Verlauf und die unverkennbare Anordnung der elastischen Fasern, die die letzten und einzigen Trümmer der zerstörten Gewebe darstellen. Besonders schön vermag man dieses Verhältnis an Lungentumoren zu erkennen. Die Lungenalveolen zeigen sich mit Geschwulstzellen angefüllt. Von der alten Alveolenwand hat allein das elastische Stützgerüst die Neubildung in ihrem Wachstum aufgehalten und bildet gleichsam das Fachwerk, in welches die Geschwulstmassen eingefügt sind.

Nach vergeblichen Versuchen mit anderen Methoden zur Färbung von elastischen Fasern habe ich bei meinen histologischen Untersuchungen ausschliesslich das vorzügliche Verfahren von Unna-Taenzer verwandt, auf welches mein Kollege Herr Prof. Jacobi mich freundlichst aufmerksam gemacht hatte. Mein Untersuchungsmaterial erstreckt sich auf primäre und metastatische Carcinome

1) Virchow's Archiv. Bd. I. S. 95.

und Sarkome der verschiedensten Körperregionen. Sämtliche, im vergangenen Jahre zur Operation gelangten Neubildungen der hiesigen Klinik, sind mir in bereitwilligster Weise von meinem hochverehrten Chef, Herrn Hofrat K r a s k e, zur Verfügung gestellt worden. Nächst ihm habe ich meinen besonderen Dank Herrn Geh. Hofrat Ziegler und Herrn Geh. Sanitätsrat Weigert abzustatten für die gütige Ueberlassung von Präparaten aus dem pathologischen Institut hiesiger Universität und dem des Senckenbergianum zu Frankfurt a. M. Endlich verdanke ich meinem Freunde Herrn Dr. Stiles zu Edinburgh eine grössere Anzahl vorzüglich fixierter Präparate von Mamma-Carcinom, die seiner bekannten Arbeit über dieses Thema zur Grundlage gedient haben.

Bei der Herstellung meiner Präparate bin ich folgendermassen verfahren: Die Härtung geschah entweder in Sublimat oder in Alkohol. Formol habe ich nur als Fixierungsmittel und auch dann nur selten länger als 4 Stunden verwandt. Ein längerer Aufenthalt der Gewebe in Formol schädigt ihre Tinktionsfähigkeit mit Orcein. Nach der üblichen Einbettung in Paraffin, welches sich mir übrigens auch für die Herstellung ungewöhnlich grosser Uebersichtsschnitte vorzüglich bewährt hat, habe ich die mit dem Mikrotom angefertigten Schnitte von möglichster Feinheit in lauwarmem Wasser ausgebreitet und von hier auf Objektträger übertragen. Die am Objektträger angetrockneten Schnitte verbrachte ich in die vorschriftsmässige Orceinlösung, in welcher sie 8—12 Stunden verblieben. Die Differenzierung der dunkelbraun gefärbten Schnitte wurde gemäss den Vorschriften von Unna-Taenzer in salzsäurehaltigem Alkohol vollzogen. Hierauf nahm ich eine Kernfärbung anfänglich mit Alaun-Hämatoxylin, später allein mit einer 1% wässrigen Lösung von Thionin vor, die ausserordentlich scharfe und klare Kernbilder liefert. Endlich benutzte ich zur Färbung der Blutkörperchen und des collagenen Bindegewebes eine wässrige Eosinlösung. Die Untersuchung der Metastasen geschah in der Regel an Serienschnitten; bei primären Tumoren verwandte ich nach Möglichkeit grössere Serienreihen von Stufenschnitten. Diese Methoden sind unentbehrlich für die einwandfreie Beurteilung und Deutung von Geschwulstzellenherden in ihrem Verhältnis zur Lichtung und Wand von Gefässen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen sind so einheitliche, dass ich davon Abstand nehmen muss, die Protokolle über nahezu 150 Fälle gesondert aufzuzählen. Die nachfolgende Mitteilung möge als

eine vorläufige aufgefasst werden, sie soll nur Aufschluss bringen über einige sichergestellte Punkte. Weiteres behalte ich mir für eine spätere Mitteilung vor.

Die Arbeit zerfällt in vier Abschnitte. In dem I. Abschnitt habe ich die Bearbeitung folgender Punkte versucht:

1) Bestehen bei den verschiedenen Formen der bösartigen Neubildungen, speziell dem Sarkom und Carcinom spezifische Gefässalterationen, die ihnen eigentümlich sind.

2) Finden sich dieselben gleichmässig an Arterien, Venen und Lymphgefässen verteilt.

3) Welcher Art sind die Gefässveränderungen.

II. In dem zweiten Abschnitt soll das Verhalten der Gefässe bei beiden Tumorgattungen besprochen werden und zwar

1) in Lymphdrüsenmetastasen,

2) in Körpermetastasen und

3) in recidivierenden Tumoren.

III. In dem dritten soll das Verhalten bösartiger Neubildungen gegenüber Drüsenausführungsgängen, Bronchien, Folliculargebilden der Haut Berücksichtigung finden und mit dem entsprechenden an den Blutgefässen verglichen werden.

IV. In dem vierten Abschnitt endlich habe ich versucht zu bestimmen, inwiefern der anatomisch histologische Befund mit den klinischen Erfahrungen in Einklang gebracht werden kann und ob derselbe in diagnostischer Beziehung verwertbar ist.

Ehe ich in eine Besprechung der angeführten Fragen eintrete, dürfte es angezeigt sein, einige Thatsachen aus der Histologie der Gefässe, welche für den vorliegenden Gegenstand von Bedeutung sind, kurz zu erwähnen. Ich berücksichtige hierbei im Wesentlichen das elastische Stützgerüst.

Mit Hilfe der Orceinmethode haben in jüngster Zeit Bonnet, Triepel und Grünstein über die elastischen Elemente der Arterienwand, Domenico della Rovere über diejenigen der Venenwand Untersuchungen angestellt.

Im allgemeinen erscheint die Anordnung der elastischen Elemente innerhalb der Gefässwand, wie auch Meissner angiebt, den mechanischen Kraftleistungen derselben zu entsprechen. Teils verhindern sie eine übermässige Dehnung der Gefässwand von innen, teils eine Kompression derselben von aussen. Die alte Einteilung der Gefässwand in drei Schichten muss im Lichte der neuen histologischen und embryologischen (Aschoff) Untersuchungen als eine

unrichtige erscheinen. Allein das Endothel bildet die Intima, zur „accessorischen Bindegewebshülle“ zählen ausser Media und Adventitia jene Wandelemente, die zwischen dem Endothel und der *Elastica interna* gelegen sind. Die Media reicht bis zur *Elastica externa* und wird durch diese von der Adventitia abgegrenzt. Die Zahl der elastischen Fasern innerhalb der Media ist eine äusserst wechselnde, im allgemeinen richtet sich dieselbe nach dem Kaliber der betreffenden Arterie, so dass an grossen Arterien die Media reich an elastischen Fasern, an kleinen arm an solchen ist. Die kleineren Arterien, über die ich hauptsächlich in den folgenden Untersuchungen zu berichten haben werde, zeigten eine wohl ausgebildete *Elastica interna* und *externa* und spärliche elastische Fasern, welche radiär zu den konzentrischen Lamellensystemen die Ringmuskelschicht durchsetzten.

Weniger einheitlich ist das Verhalten der Venen. Leider liegen bisher ausgedehntere Untersuchungen derselben mit der vollkommenen Orceinmethode nicht vor. Im allgemeinen kann ich die Angaben von Retterer, Robin, Ebstein, della Rovere, Davidoff, Böhm und Schäfer über ihren Aufbau bestätigen. Bekanntlich zeigt ganz besonders die Muskelschicht der Media ein überaus wechselndes Verhalten, sogar an Venen gleichen Kalibers. Geschehen z. B. an den Venen rythmische Erweiterungen und Verengerungen, welche an den, dem Herzen benachbarten Venen, von der Atmung abhängig sind, so ist hiermit ein förderndes Moment für die Blutbewegung gegeben, die Ringmuskelschicht fehlt vollständig. Aehnlichen Schwankungen ist das Auftreten von bindegewebigen und besonders elastischen Fasern an den inneren und äusseren Schichten der Media unterworfen. In kleinen Venen habe ich aber in der Regel nachweisen können, dass elastische Fasern in grösserer Menge vorhanden sind. Da zumeist die Venenwand völlig zerstört war, so liess sich nicht mehr eruieren, welcher Wandschicht die erhalten gebliebenen elastischen Fasern angehörten. Man hatte zuweilen den Eindruck, dass die Venenwand zahlreichere elastische Fasern besass, als die entsprechende Arterie. Ich hebe dieses Verhalten der Venen ganz besonders gegenüber den Lymphgefässen hervor. Die Lymphgefässe mit ihren dünneren und zarteren Wandungen besitzen nur spärliche elastische Fasern. Zumeist fehlen diese an kleineren Lymphstämmchen völlig; dann treten mit Hilfe der Orceinfärbung z. B. am Hilus der Lymphdrüsen, wo Arterie, Venen und Lymphgefässe neben einander verlaufen, ganz besonders scharf die Unterschiede im

Aufbau der Blut- und Lymphgefässwände hervor. Eine Verwechslung zwischen Arterie und Vene einerseits, zwischen Blut- und Lymphgefässen andererseits ist bei einiger Uebung stets zu vermeiden. In den nachfolgenden Beobachtungen habe ich eine krankhafte Veränderung als zu einer Vene gehörig zumeist nur dann angenommen, wenn ich in der unmittelbaren Nähe des betreffenden Gefässes die entsprechende Arterie gefunden habe. Eine Verwechslung einer krebsig degenerierten Vene ist an drüsigen Organen nur mit grösseren Ausführungsgängen möglich. Inwiefern auch hier eine irrtümliche Deutung pathologischer Befunde zu umgehen ist, darauf werde ich später ausführlich zurückkommen.

I.

1) Wenn ich nunmehr die Beantwortung der ersten Frage versuche, ob in den verschiedenen Gattungen bösartiger Geschwülste, besonders bei Sarkomen und Carcinomen spezifische Wanddegenerationen an den verschiedenen Gefässsystemen zu beobachten sind, so möchte ich zunächst nur kurz der gerade von Chirurgen vielfach vertretenen Anschauung gedenken, dass die Generalisation der Sarkome vornehmlich auf dem Blutwege, die der Carcinome auf dem Lymphwege erfolgt. Schon Virchow¹⁾ hat bei Sarkomen „die häufige Immunität der Lymphdrüsen notiert und erwähnt, dass bei Sarkomen „ausgedehntere Anfüllungen der Lymphgefässe mit Sarkommasse fast gar nicht bekannt sind“. Er schloss daraus, dass die „metastatische Infektion bei den Sarkomen hauptsächlich durch das Blut erfolgt, dass also das Seminium von dem primären Knoten in die Gefässe übergeht“.

Aehnlich äussert sich Lücke, der in seinem Geschwulstwerk (S. 186) angiebt, „die Verbreitung der Sarkome scheint vorzugsweise oft durch die Blutgefässe zu erfolgen“, verhältnismässig seltener durch die Lymphbahnen, während „das Carcinom das entgegengesetzte Verhältnis zeigt“. Ich führe endlich aus dem zusammenfassenden Vortrage von Tillmanns über die Aetiologie und Histogenese des Carcinoms folgende Stelle an (S. 199): „Embolische Carcinommetastasen durch Einbruch eines primären Carcinoms oder eines sekundären (metastatischen) Carcinomknotens in die Blutbahn mit entsprechender allgemeiner Carcinomatose beobachtet man bekanntlich seltener, während sie bei den vom Blutgefäss-Bindegewebsapparat ausgehenden Sarkom die Regel bildet“.

Aehnlich äussert sich die Mehrzahl der Pathologen. Ich be-

1) Virchow. Geschwülste. Bd. II. S. 257.

schränke mich auf eine Wiedergabe folgender Stelle aus dem Handbuche von Ziegler über die bei dem Carcinom auftretenden Metastasen (S. 345): „Gelingen aus einem Carcinomknoten epitheliale Keime in die Lymph- oder Blutbahn, so bilden sich am Orte, wo dieselben zur Entwicklung gelangen, Metastasen. Häufig geschieht dies schon in dem erkrankten Organ selbst. In anderen Fällen treten sie frühzeitig in den Lymphgefäßen ausserhalb des primär erkrankten Organes, oder in den nächstgelegenen Lymphdrüsen auf. Häufig gelangen die wuchernden Epithelzellen auch in die Blutbahn und werden vom Blutstrom weitergetragen“.

Mit unseren fortgeschrittenen Kenntnissen über die Metastasierung bösartiger Neubildungen sind immer zahlreichere Fälle bekannt geworden, in denen auch das Carcinom bei seiner Ausbreitung den Blutweg bevorzugte. Theils ist der direkte Einbruch des Carcinoms in Venen wiederholt zur Beobachtung gelangt, theils musste der Weg, auf dem die Verbreitung der Geschwulst erfolgt ist, aus dem besonderen Standorte der Metastase erst indirekt erschlossen werden und auch hierbei stellte sich die Bedeutung der Blutgefäße für den Transport von Carcinomzellen heraus. In einer sehr bemerkenswerten Arbeit von Müller, in welcher sämtliche, innerhalb der Jahre 1866—1891 zu Bern secirten Fälle von bösartigen Neubildungen zusammengestellt sind, gelangt derselbe zu folgenden Schlussergebnisse: „Wir halten es demnach nicht mehr für richtig, im allgemeinen zu sagen, die Metastasierung geschieht beim Carcinom auf dem Lymphweg, beim Sarkom auf dem Blutweg, glauben vielmehr gezeigt zu haben, dass es den wirklichen Verhältnissen mehr entspricht, wenn man sich ausdrückt. Die Metastasierung der malignen Tumoren erfolgt auf dem Blutweg; beim Carcinom vermittelt in der Mehrzahl der Fälle der Lymphstrom den Uebertritt der metastatischen Keime in den Blutstrom, während das Sarkom meist seine Metastasen direkt dem Blutstrome übergiebt“.

Diese Schlüsse bauen sich auf der Grundlage vergleichender Untersuchungen zwischen der relativen Häufigkeit von Körpermetastasen bei primärer carcinomatöser und sarkomatöser Erkrankung der gleichen Organe auf. An manchen Organen, wie z. B. der Schilddrüse, treten Körpermetastasen durch Vermittlung der Blutwege beim Carcinom nicht minder häufig als beim Sarkom auf.

Erfolgt auch endgiltig die Ausbreitung des Carcinoms auf dem Blutwege, der primäre Einbruch in das Gefässsystem ist anscheinend

in überwiegender Häufigkeit im Gebiete der Lymphgefässe zu verlegen, während beim Sarkom von vornherein die Blutbahn beteiligt ist. Lässt sich nun diese Erfahrungsthatsache auch histologisch erhärten, können also in primären Carcinomen und Sarkomen Unterschiede speziell im Verhalten der Blutgefässe erkannt werden.

Mit Hilfe der Orceinmethode ist es mir gelungen, fast ausnahmslos in meinen sämtlichen Fällen nachzuweisen, dass auch beim Carcinom schon im Gebiete der primären Geschwulst eine Beteiligung der Blutgefässe erfolgt. Wie ich schon vorgreifend bemerken möchte, handelt es sich fast ausnahmslos um einen Einbruch der Carcinomzellen in Venen. Nicht etwa ausschliesslich im vorgeschrittenen Stadium des Carcinoms, auch in seinen ersten Anfängen gelingt es in der Regel, carcinomatöse Thromben in dem Venenlumen, oder eine carcinomatöse Degeneration der Venenwand zu erkennen. Das gleiche trifft zu für die Blutgefässe der Lymphdrüsen- und Körpermetastasen. Zum Vergleiche hiermit habe ich Sarkome untersucht, bei denen neben Körpermetastasen Lymphdrüsenanschwellungen fehlten, andererseits solche, bei denen Lymphdrüsenmetastasen bestanden. Ich führe unter anderem folgende Fälle an.

Bei einem 46jährigen Patienten wurde in hiesiger Klinik ein subunguales Sarkom der grossen Zehe durch Exartikulation derselben entfernt. Dasselbe hatte grosse Lymphdrüsentumoren der Inguinalgegend an der gleichen Körperseite veranlasst. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass ein gefässarmes Sarkom mit grossen runden Zellen vorlag. Im Gebiete der primären Geschwulst konnte ich zahlreiche Venen mikroskopisch nachweisen, deren Wand sarkomatös degeneriert, in deren Lumen Sarkomzellen sich neben Blutkörperchen befanden. Ich bilde eine derartige Vene auf Taf. XXVII, Fig. 1 ab. Die gleichen Veränderungen waren an den Blutgefässen der Lymphdrüsenanschwellung zu erkennen.

Fünf Monate nach der ersten Operation kehrte der Patient mit einem Recidiv in der Leistengegend, im Gebiet der alten Narbe zurück. Zugleich bestand eine haselnussgrosse Geschwulst an der Unterlippe, von der der Kranke angab, dass sie rasch sich entwickelt hätte. Die Unterlippengeschwulst erwies sich als eine Sarkometastase, welche histologisch in nichts sich von dem subungualen Tumor unterschied. Selbst die die Geschwulst durchziehenden Venen zeigten das nämliche Verhalten, wie die des primären Tumors. Man konnte an ihnen die mannigfachen Stadien sarkomatöser Wanddegeneration erkennen.

Hier lag also ein Fall von Sarkom vor, bei dem die erste Metastasenbildung auf dem Lymphwege zu Stande gekommen ist. Dessenungeachtet sind die sarkomatösen Veränderungen der Venen-

wand die nämlichen in dem primären Tumor, wie in der Lymphdrüsen- und Unterlippenmetastase. Um Wiederholungen zu vermeiden, möchte ich kurz erwähnen, dass ich in sämtlichen von mir untersuchten Fällen von Sarkom der verschiedensten Körpergegend, mochten dieselben mit oder ohne nachweisbare Erkrankung der Lymphwege verlaufen, die gleichen sarkomatösen Degenerationen an der Venenwand angetroffen habe. Auf die feineren histologischen Einzelheiten derselben werde ich später zurückkommen. Während nun die Venen, zuweilen in grosser Ausdehnung, sich erkrankt zeigten, liess sich für die Arterien auch kleinsten Kalibers etwas Ähnliches nicht erkennen.

In einem Fall von Parotissarkom, der übrigens mit einem ausgedehnten Carcinom der Stirnhaut kompliziert war, bin ich zuerst auf diese Erscheinung aufmerksam geworden.

Von den Strukturelementen der Parotis waren im mikroskopischen Bilde nur vereinzelte Drüsengänge zu erblicken, die an den cirkulär sie umgebenden elastischen Fasern und dem wohlerhaltenen Epithel zu erkennen waren. Im übrigen hatte man es mit einem kleinen Rundzellensarkom zu thun, von dessen spärlichen Gefässen nur kleine Arterien erhalten zu sein schienen. Sie besaßen durchgehends ein offenes Lumen, von Endothel umsäumt. Eine stark gefaltete *Elastica interna*, eine normal ausgebildete Muskelschicht und eine *Adventitia* mit *Elastica externa* waren allenthalben an den kleinen Arterienästchen nachweisbar. Diesen benachbart fand man entsprechend grosse Venen, die entweder mit Sarkomzellen vollgepfropft waren, oder die Erscheinungen einer ausgedehnten Endophlebitis sarcomatosa mit verengertem, kaum noch zu erkennenden Lumen darboten. Die Zellmassen zeigten zwischen sich ein feines Reticulum und vereinzelte mit roten Blutkörperchen angefüllte Kapillaren. Die Venenwand war bis auf eine elastische Ringfaserschicht völlig zerstört. An Präparaten, die nur mit Kernfärbemitteln tingiert waren, konnte von den soeben beschriebenen Venen nichts bemerkt werden. Eine histologische Diagnose derselben war allein durch die spezifische Färbung der elastischen Fasern möglich.

Die Erscheinung, dass die Venen, nur sehr selten selbst kleinere Arterienästchen von Sarkom betroffen werden, habe ich durchgehends in allen von mir untersuchten Fällen bestätigen können. Ich darf jedoch nicht verschweigen, dass ich an zellenreichen Tumoren z. B. einem Lymphosarkom der Tonsille auch im Lumen grösserer Arterien Geschwulstzellen in indirekter Kernteilung angetroffen habe. Verfolgte man eine solche Arterie auf Serienschnitten, so liess sich die Einbruchsstelle des Tumors in das Gefässlumen nachweisen. Hier fand

man eine herdförmige Erkrankung der Wand, die zu einer Zerstörung der elastischen Fasern an ganz umschriebener Stelle geführt hatte. An der Einbruchsstelle konnte dann auch nicht selten ein wandständiger, aus Geschwulstzellen, Rundzellen und Fibrin bestehender Thrombus aufgedeckt werden, der in das, von roten Blutkörperchen durchströmte Gefässlumen hineinragte. Wie leicht verständlich gelang nicht immer der Nachweis des direkten Einbruches in allen Fällen, in denen auch in der Arterienbahn Sarkomzellen angetroffen wurden. Hinzufügen möchte ich nur, dass solche Sarkomzellen meistens, zu mehreren vereinigt, in der Blutbahn zirkulierten. Eine völlige Geschwulstthrombose von Arterien habe ich bei Sarkomen in keinem Falle angetroffen. Dagegen liessen sich die verschiedenen Zwischenstufen, bis zum völligen Verschluss der Vene mit Geschwulstzellen besonders gut an zellenreichen, rasch wachsenden Sarkomen erkennen. Die besondere Art der Gefässe in Sarkomen, auf die ich bald näher eingehen will, erklärt die Erscheinung, dass relativ spärlicher als in Carcinomen die zu Grunde gegangenen Venen durch die spezifische Färbungsmethode aufzudecken sind. Aus den histologischen Einzelheiten, die im Zusammenhange mit den carcinomatösen Gefässalterationen besprochen werden sollen, möchte ich allein noch folgendes hervorheben: 1) Die Anwesenheit auch grösserer Geschwulstpartikel im venösen Kreislauf bedingt nicht notwendig eine Gerinnung des Blutes. 2) Dem Eindringen des Sarkoms in das offene Gefässlumen setzt lange Zeit das Endothel einen erfolgreichen Widerstand entgegen.

Die ersten Anfänge der Lymphdrüsenkrankungen sind bei Sarkomen schwer zu bestimmen. Meine Erfahrungen darüber sind zu geringfügige, als dass ich sicher angeben könnte, in welcher Weise das Sarkom anfänglich in der Lymphdrüse sich ausbreitet. Ich kann nur soviel betonen, dass auch im metastatischen Lymphdrüsen Sarkom verhältnismässig frühzeitig die Venen in der oben ausgeführten Weise von Sarkomzellen durchwachsen werden. In vorgeschrittenen Fällen ist diese Sarkomatose der Venen bis zu den Hauptvenen am Drüsenhilus zu verfolgen.

Die vergleichende histologische Untersuchung von Sarkomen und Carcinomen hat also zu folgendem Ergebnis geführt: 1) Bereits im primären Tumor finden sich mehr oder weniger ausgedehnte Erkrankungen von Blutgefässen. Während auch kleinere Arterien verschont bleiben, zeigen sich schon grössere Venen hochgradig verändert. In der Regel sind sie von Geschwulstzellen völlig durch-

wachsen, von ihrer Wand bleiben die elastischen Fasern allein bestehen. 2) Dem Vordringen des Sarkoms setzt das Endothel lange Zeit einen Widerstand entgegen. Wird dasselbe an umschriebener Stelle durchbrochen, so braucht selbst bei Anwesenheit grösserer Geschwulstpartikel in den Venen eine Gerinnung des Blutes nicht eintreten. 3) Sekundär erkrankte Lymphdrüsen zeigen die nämlichen Veränderungen an den Venen wie der primäre Tumor.

Diese Thatsachen berechtigen uns also zu der Schlussfolgerung, dass bei Sarkomen und Carcinomen gleichmässig schon im primären Tumor Blutgefässe, speziell die Venen von der Neubildung betroffen werden. Eine Verschleppung von Geschwulstzellen durch die Blutwege kann also bei Carcinom und Sarkom direkt, ohne Vermittlung der Lymphgefässe eintreten,

In der Regel finden sich nun bei Carcinomen deutlich nachweisbare Veränderungen an den Lymphgefässen. Es müsste die nächste Aufgabe einer vergleichenden Untersuchung sein, zu bestimmen, ob etwa bei Sarkomen eher und ausgedehnter die Blutgefässe erkranken, als in Carcinomen der gleichen Organe, da ja sonstige Unterschiede in dem Wesen der Blutgefässkrankung bei beiden Geschwulstformen nicht bestehen. Eine derartige Untersuchung stösst aber auf grosse äussere Schwierigkeiten und könnte meiner Meinung nach zu einem fruchtbringenden Ergebnis nicht führen. Wie selten wird man in der Lage sein, im gleichen Stadium befindliche Sarkome und Carcinome der gleichen Organe zu untersuchen. Dann vor allem — und hierauf möchte ich den Hauptnachdruck legen — ist die Verteilung von Blut- und Lymphgefässen an denjenigen Organabschnitten eine andere, von denen die Geschwulstbildung ihren Ausgang nimmt. Entsteht doch die Mehrzahl der Sarkome in Geweben, die, wie S a p p e y ausdrücklich betont, der Lymphgefässe entbehren. Ich erinnere nur an die Fascien und Knochen. Wie ganz anders bei Carcinomen, welche so häufig in Schleimhäuten und Drüsen ihren Ursprung nehmen, die von feinsten Saftlücken und Lymphkapillaren reichlich durchsetzt sind.

Wir werden aber bald Verhältnisse kennen lernen, in denen auch das Carcinom vornehmlich die Blutgefässe befällt. Ich erwähne die S c h i l d d r ü s e. Hier bestehen bekanntlich sehr enge Beziehungen zwischen den Drüsenzellen und dem Venensystem. Bei Sarkomen und Carcinomen geschieht die Ausbreitung der Neubildung, wenn überhaupt, dann überwiegend häufig auf dem

Blutwege. Man vergleiche hierzu die interessante Zusammenstellung von Müller, der in 76,4% seiner Fälle von Schilddrüsen-carcinom Körpermitastasen, hauptsächlich solche der Lunge, nachweisen konnte. Ähnlich ist das Ergebnis der von v. Winiwarter angestellten statistischen Untersuchung. Er schreibt (S. 253 seiner bekannten Monographie), dass das Hineinwuchern des Carcinoms in die Venenbahn „bei gar keiner Gruppe von Carcinomen so häufig ist, als bei denen der Schilddrüse“. Sehr häufig erfolgt auch die Allgemeininfektion, ohne dass „die Zwischenstation der Lymphdrüsen“ passiert worden wäre. In solchen Fällen „erinnert der ganze Befund“, wie v. Winiwarter hinzufügt, „mehr an eine allgemeine Entwicklung von Sarkomen“.

Der soeben berührten Seite der Frage hat bereits Virchow¹⁾ treffend mit den Worten Rechnung getragen: „Die Beschaffenheit des Organs, seine Verbindungen mit dem übrigen Körper, namentlich seine Beziehungen zum Blut- und Lymphgefäßsystem sind aber eben so wichtig, als die Zusammensetzung der Geschwulst. Man kann daher sagen, dass dieselbe Geschwulst, je nach ihrer verschiedenen Lokalität und wiederum an derselben Lokalität, je nach den verschiedenen Verhältnissen eine sehr verschiedene Dignität haben kann“.

Endlich ist für die Ausbreitung der Neubildung bei beiden Geschwulstformen von durchgreifender Bedeutung die besondere Art der in ihnen enthaltenen Gefäße und ihre Verteilung. Was zunächst die Art der Gefäße anbetrifft, so haben zahlreiche Forscher (Schröder van der Kolk, W. Krause, Ranvier) übereinstimmend in Carcinomen Lymphgefäße nachgewiesen. Ob diese neugebildet oder allein durch die wachsende Geschwulst verlängert und erweitert worden sind, ist für die vorliegende Frage bedeutungslos. In Sarkomen dagegen konnten weder Zahn noch Köster²⁾ Lymphgefäße darstellen. Die Blutgefäße maligner Tumoren sind, wie bekannt, entweder vor- oder neugebildet. Von den vorgebildeten Gefäßen, schreibt Zahn (S. 15), dass sie bei Carcinomen eine verdickte Wand und ein verengertes Lumen besitzen, von den neugebildeten dagegen, dass sie bei Sarkomen eine dünne Wand und eine erweiterte Lichtung haben. Derartige, nur aus einem Endothelrohr zusammengesetzte, neugebildete Gefäßchen finden sich

1) Virchow's Geschwülste. Bd. III. S. 270.

2) Cf. Zahn. Deutsche Chirurgie. Liefg. 22. S. 18.

bei den zellreichen, also zu Metastasen besonders neigenden Formen des Sarkoms sehr zahlreich, sie grenzen an die Geschwulstzellen unmittelbar an ¹⁾. In solchen Fällen ist aber auch der Gefässtypus des Standortes der Geschwulst verändert, „die Gefässe haben“, wie Zahn (S. 17) hervorhebt, „etwas ganz Regelloses“. Auch für Carcinome hat Thiersch nachgewiesen, dass die Zahl neugebildeter Kapillaren eine sehr grosse sein kann (cf. S. 135 u. S. 161 des Textes u. Taf. IX u. XI Fig. 4 des Atlas). Hierbei bilden aber solche Kapillaren geschlossene Schlingen, deren Konvexität der Neubildung zugekehrt ist. Geschwulstknötchen erscheinen häufig wie gefässlose Inseln, die nur von Kapillaren umflossen sind. Bei Carcinomen besteht noch im Gegensatz zum Sarkom ein umgekehrtes Verhältnis zwischen Zellreichtum und Stroma, so dass also in sehr zellenreichen Geschwülsten nur spärliche Stromaentwicklung und demgemäss auch eine geringere Neubildung von Gefässen erfolgt. Eine solche Betrachtungsweise verschafft uns, meiner Meinung nach, ein Verständnis für die eigentümliche Form der Metastasenbildung, die man in bindegewebsreichen Carcinomen den sogenannten Skirrhien häufig beobachtet. „Eine merkwürdige Erscheinung ist es“, schreibt Hauser (S. 96), dass die verschiedenen Formen des Cylinderepithelcarcinomes des Magens und des Dickdarmes gewisse Eigentümlichkeiten und Unterschiede in der Art der Metastasenbildung aufweisen. So ist es für das Carcinoma gelatinosum ganz charakteristisch, dass sich dasselbe hauptsächlich auf der Serosa ausbreitet und nur selten Metastasen in inneren Organen verursacht; aber auch die solide Form des Magenkrebses zeigt nicht selten in ihren Metastasen hauptsächlich diese Art der Verbreitung. Ferner ist es auffallend, dass man besonders bei solchen Krebsen des Magens und des Dickdarmes, welche grosse medullare Tumoren bilden, oft ausser einer krebsigen Infiltration der regionären Lymphdrüsen gar keine weiteren Metastasen in inneren Organen findet, während andererseits bei einfachen und skirrhösen Krebsen, von selbst unbedeutendster Grösse gar nicht selten gewaltige metastatische Tumoren in der Leber angetroffen werden“. Desgleichen schreibt Billroth (S. 118): „Ich weiss nicht, ist es Zufall oder hat es einen inneren Zusammenhang, dass die Carcinome der Wirbelsäule, die ich sah, besonders bei Patientinnen vorkamen, bei welchen das Brustcarcinom der exquisit schrumpfenden Form angehörte und

1) Cf. Ribbert. Lehrb. der pathol. Histologie 1896. S. 120.

zuweilen so unbedeutend erschien, dass erst vom Arzt die Aufmerksamkeit darauf gelenkt wurde“.

Erst in letzter Zeit hatten wir wieder Gelegenheit gehabt, solche Fälle in hiesiger Klinik zu sehen. In dem einen wurde die Diagnose eines skirrhösen, unscheinbaren Mammacarcinomes aus einer Wirbelsäulenmetastase, in dem anderen aus einer, durch Carcinommetastase hervorgerufenen Spontanfraktur des Oberschenkels gemacht. Die Autopsie bestätigte die klinische Diagnose. Besonderes Interesse erheischen ferner die bemerkenswerten Mitteilungen von v. Recklinghausen über die Metastasenbildungen bei Carcinomen der Prostata. In fünf Fällen von meist geringfügiger Ausdehnung der primären Neubildung (in einem Fall bezeichnet v. Recklinghausen das Carcinom als ein „atrophierendes“, Nachtrag. S. 81) fand v. Recklinghausen ausgedehnte Knochenmetastasen, trotzdem zum Teil nur mit Mühe die Beteiligung der Lymphdrüsen an der Erkrankung festgestellt werden konnte. Von Recklinghausen vermutet dabei einen direkten Einbruch des Krebses in die Prostatavenen. Sehr bedeutungsvoll erscheint mir der Hinweis v. Recklinghausen's auf analoge Erfahrungen bei dem Mammacarcinom, welche den Zweifel an die richtige Deutung seiner Befunde zerstreuen mussten. „Um solche Zweifel zu beseitigen“, schreibt v. Recklinghausen (S. 33), „kann ich nicht umhin, mich auf unsere bekannten und viel erprobten Erfahrungen bezüglich der allgemeinen Knochenkrebs, die als Metastasen eines Brustdrüsenkrebses auftreten, zu berufen. Bricht beim weiblichen Geschlecht der Wirbelkrebs unter unsäglichen Schmerzen aus, so geht man durchschnittlich nicht fehl, wenn man in einem Brustdrüsenkrebs den allerersten Herd und in ihm den Urquell des Jammers vermutet. Und doch ist in solchen Fällen oft genug der primäre Herd in der Brustdrüse nur zu geringer Grösse gediehen, oft erst mikroskopisch als Carcinom, meistens als Skirrhus erkannt worden; doch war nach der Exstirpation, wenn sie frühzeitig erfolgte, eine gute Narbe entstanden und rein von Recidiven geblieben, etwa nur eine Achsellymphdrüse krebzig und die Veranlassung eines neuen operativen Eingriffes an der kranken Lokalität geworden“. Berücksichtigt man einerseits, dass die Prostata an Lymphgefässen verhältnismässig arm ¹⁾, an Blutgefässen sehr reich ²⁾, dass andererseits in den Fällen von v. Recklinghausen die Kranken sämtlich

1) Cf. Sappey. S. 21.

2) Cf. Stöhr. 1896. S. 257.

das 70. Lebensjahr überschritten hatten, so geht man wohl kaum mit der Annahme fehl, dass die Lymphgefäße durch die bekannten Altersveränderungen der Prostata zum Teil verödet, dass also dem Carcinom für seine Ausbreitung im Wesentlichen der Blutweg, zumal bei den prädisponierenden Veränderungen der Venenwände (Varikositäten!) offen stand. Die gleiche Erklärung scheint mir für Skirrh der Mamma anwendbar zu sein. Auch hier dürften die Lymphgefäße, die ja bei der Ausbildung des Krebsstromas aktiv sich nicht beteiligen, durch die Schrumpfung desselben eher zum Schwund gebracht werden als die Blutgefäße. Erfolgt überhaupt eine Metastase, so kann dieselbe sich vornehmlich auf dem Blutwege entwickeln. Trifft im Uebrigen die Angabe von Sappey (S. 125) zu, dass die Blasen-schleimhaut Lymphgefäße nicht besitzt, so erlangen wir ein Verständnis für die Erscheinung, dass Blasen-carcinome zunächst durch den Blutstrom verbreitet werden können. Die Beteiligung des Lymphgefäßsystemes erfolgt erst bei Wucherung des Carcinomes in die Muskelschicht. So hat Geissler neuerdings in einem Falle von Blasen-carcinom eine Metastase im linken Schulterblatt beschrieben, welche der geringfügigen Blasen-symptome wegen zunächst den Eindruck eines primären Tumors machte und erst nach ihrer mikroskopischen Untersuchung den Verdacht auf die Blase lenkte. Eine völlig analoge Beobachtung haben wir erst jüngst in hiesiger Klinik machen können. Bei einem 69jährigen Mann, der allerdings heftigere Blasenbeschwerden hatte, hatte sich in der oberen Tibia epiphyse rechts ein Tumor entwickelt, der ganz den Eindruck eines primären, myelogenen Tumors hervorrief. Als ein solcher ist derselbe auch behandelt worden und zwar durch eine ausgedehnte Resektion in der Kontinuität der betreffenden Extremität. Erst die mikroskopische Untersuchung und leider auch die Autopsie deckten den diagnostischen Irrtum auf. Es handelte sich um ein primäres Blasen-carcinom, das eine einzige Metastase und zwar in der Tibia gemacht hatte. Lymphdrüsen-schwellungen fehlten.

Alle derartigen Beobachtungen führen somit zu dem gleichen Schluss. Die verschiedenen Arten der Metastase bei Sarkomen und

1) Die gegenteilige Angabe von Teichmann (Das Saugadersystem. Leipzig 1861. p. 99), dass die Blasen-schleimhaut reich an Lymphgefäßen ist, hat in den meisten histologischen Lehrbüchern Aufnahme gefunden. Die pathologischen Veränderungen der Blasen-schleimhaut scheinen eher mit der Angabe von Sappey zu stimmen.

Carcinomen beruhen nicht auf specifischen, verschiedenartigen Gefäßalterationen. Die Metastase wird in dem einzelnen Fall von der relativen Zahl der Blut- und Lymphgefäße, von ihrer Wandstärke und Anordnung bestimmt.

Nachdem wir bei Sarkomen und Carcinomen gleichwertige Degenerationszustände der Blutgefäßwände kennen gelernt haben, gehe ich zur Besprechung der feineren, mikroskopisch wahrnehmbaren Gefäßveränderungen über.

2) u. 3) Die nachfolgenden Schilderungen beziehen sich sowohl auf primäre als metastatische Tumoren. An metastatischen Neubildungen bestehen nur für Arterien besondere Verhältnisse, insofern eine Geschwulstembolie einer Endarterie vorliegt. Im übrigen haben die an Arterien beschriebenen Befunde für primäre und sekundäre Tumoren Geltung. Bezüglich der Lymphgefäßerkrankung möchte ich auf den nächsten Abschnitt verweisen, in dem das Verhalten des sekundären Lymphdrüsen carcinoms berücksichtigt werden soll.

Schon wiederholt habe ich erwähnt, dass bei malignen Tumoren vorwiegend und oft allein die Venen der Sitz specifischer Veränderungen sind. Wie lange diese Thatsache den Pathologen und Klinikern auch für das Carcinom bekannt gewesen ist, beweist die ausgedehnte Litteratur über den sogenannten „Venenkrebs“, nimmt man doch sogar an, dass die Bezeichnung „Krebs“ (Cancer) von jener eigentümlichen Anordnung der stark dilatierten Venen abzuleiten ist, die an der carcinomatös erkrankten Mamma von der Brustwarze ausstrahlen. (Galen: de art. curat. lib. 2. cap. 10: In mamillis saepe vidimus tumorem forma ac figura cancro animali exquisite consimilem. Nam quaemadmodum in isto pedes ex utraque parte sunt corporis, ita in hoc morbo venae distenduntur, ac figuram omnino similem cancro repraesentant). Auf eine erschöpfende, historische Darstellung vom sogenannten „Venenkrebs“ muss ich verzichten; ich glaube um so eher dazu berechtigt zu sein, als in der Mehrzahl der mitgetheilten Fälle allein der makroskopische Einbruch der Geschwulstzellen in Venenstämmen berücksichtigt worden ist. Im übrigen ist gerade der „Venenkrebs“ wiederholt auch in litterarischer Beziehung monographisch bearbeitet worden. Ich verweise vor allem auf die mehrfachen Arbeiten von Virchow, auf diejenigen von Broca, Sick, Waldeyer, Thiersch, Weber, Lücke, Acker, Weigert, Puchelt, Birch-Hirschfeld, Kantorowicz, Pollack u. A. Die älteren Theorien über die

Entstehung des Krebses aus Venenelementen (Cruveilhier) aus Thrombusmassen (Velpéau und Carswell) hat schon Virchow zurückgewiesen. Grösseres Interesse beanspruchten die Untersuchungen von Schröder van der Kolk, der für Carcinome besondere Gefäss-einrichtungen postulierte, da ihm die Injektion derselben von der Arterie, nie von der Vene aus gelang. Hieraus schloss er, dass die Arterien in Carcinomen sich in Wundernetze auflösten und dass Venen in Carcinomen gar nicht vorhanden wären. Die an und für sich richtige Beobachtung, welche speciell für das Lebercarcinom von Wagner, Frerichs, O. Weber und Schüppel bestätigt wurde, hat durch Virchow und Broca eine wesentlich andere Deutung erfahren. Zunächst gelang diesen Autoren, nebst Lebert, Föllin, Robin u. A. die Injektion der Carcinome auch von der Vene aus. Nicht das Fehlen von Venen machen sie für das Misslingen der venösen Injektion verantwortlich, sondern die ausge-dehnte Verstopfung der Venen durch Fibrin- und Geschwulstthromben. Sehr eingehend haben sich unter den älteren Autoren besonders Broca und Sick mit den mannigfachen Formen des „Venenkreb-
 ses“ beschäftigt. Ihre Einteilung und Beschreibung derselben gründeten sich zum Teil auf eigene Erfahrungen, zum Teil auf ältere kasuistische Mitteilungen, die von Bérard, Langenbeck, Virchow u. A. gemacht worden sind. Broca's Einteilungsprinzip berücksichtigt die makroskopischen Strukturveränderungen der Venenwand. Hiernach unterscheidet er vier verschiedene Formen. Erstens kann das Carcinom innerhalb der Gefässwand ohne Zerstörung des Endothels wuchern. In einer zweiten Form des „Venenkreb-
 ses“ wird die Venenwand an einer umschriebenen Stelle in ihrer ganzen Dicke durchbrochen. Hierbei wächst das Carcinom von der Einbruchsstelle aus pilzförmig in das Venenlumen, ohne die Cirkulation völlig aufzuheben. Diese zweite Form des „Gefässkreb-
 ses“ soll sich nur an grösseren Venen finden, da an kleineren dem Einbruch des Carcinoms die Obliteration der Vene auf dem Fusse folgt. Sie wird auch besonders für die Entstehung embolischer Meta-
 stasen beschuldigt. Die dritte Form des Venenkreb-
 ses zeichnet sich nach Broca durch die völlige Anfüllung des Venenlumens mit Carcinommassen aus. Das Wachstum der letzteren kann unbehindert centripetalwärts erfolgen. Hierbei wird häufig das Fortschreiten des Carcinoms durch einmündende Seitenäste zeitweilig gehemmt. Zu-
 weilen werden jedoch durch den Blutstrom auch in diesen Fällen Abschnitte der Wucherung in den allgemeinen Kreislauf geschleudert.

Endlich erwähnt Broca als eine vierte Form des „Venenkrebse“ diejenige, bei welcher die Venenwand vom Carcinom völlig zerstört und die Vene als solche nicht mehr kenntlich ist.

Lange Zeit ist dieses Schema von Broca namentlich in Frankreich von Klinikern und Pathologen anerkannt worden. Auch Sick hat dasselbe seiner Monographie zu Grunde gelegt. Wir werden bald sehen, dass die makroskopischen Erscheinungen des Krebses, wie sie Broca so genau geschildert hat, auch zum Teil den feineren histologischen Veränderungen an den kleinsten, carcinomatös degenerierten Venen entspricht. Vielen neueren Autoren hat der „Venenkrebs“ zum Ausgangspunkt für Studien über Metastasenbildung gedient. Ich brauche nur an die mannigfachen Erörterungen über die Thiersch-Waldeyer'sche „Transplantationshypothese“ des Carcinomes zu erinnern, der von Köster, Gussenbauer u. A. die alte Lehre Virchow's von der Entwicklung des Carcinoms aus Bindegewebszellen unter dem Einfluss des „Krebsseminiums“ entgegengehalten worden ist. Auf diese Seite der Frage, die heute wohl als eine im Sinne der Lehre von Thiersch und Waldeyer gelöste betrachtet werden muss, kann nicht näher eingegangen werden. Es genüge der Hinweis auf die erschöpfende Besprechung derselben durch Hauser. An dieser Stelle möchte ich aus der äusserst reichhaltigen Litteratur nur solche Arbeiten berücksichtigen, in denen auch mikroskopische Befunde über Gefässalterationen bei malignen Tumoren mitgeteilt werden. An primären Tumoren wird in der Regel nur über Venen, am metastatischen über Arterien berichtet. Schon Weber hat in seinem berühmten Falle von Enchondrom des Beckens, welches die Beckenvenen durchwachsen und multiple Körpermetastasen veranlasst hatte, die Angabe gemacht, dass in den thrombosierten Venen die Geschwulstmassen organisiert und vaskularisiert waren. Uebereinstimmend wird ausser von Weber, von Zenker, Acker, Rieder, Weigert, Spaeth u. A. angegeben, dass diese Organisation sowohl den Geschwulstthromben der Venen, als den Geschwulstembolien z. B. in der Pfortader und der Pulmonalarterie zukommt. Die Bildung des metastatischen Tumors wird fast allgemein von einem Durchbruch des Embolus durch die Gefässwand abgeleitet. Zuweilen bleibt die Gefässwand trotz Anfüllung des Gefässlumens mit Geschwulstzellen intakt; nur an der Einbruchsstelle besteht an der Gefässwand eine stärkere Veränderung. In anderen Fällen beobachtete z. B. Kantorowicz die verschiedenen Schichten der erkrankten Vene

sehr ungleichmässig von Carcinomzellen durchsetzt, so dass nur an beschränkter Stelle die Intima erreicht und durchwachsen wurde. Vorübergehend wird von A n d r é e (S. 39) in einem Fall von Beckensarkom mit embolischer Verstopfung von Lungenarterienästen durch Tumormassen erwähnt, dass die elastischen Lamellen der betreffenden Gefässe erhalten und „mit Ausbuchtungen versehen waren, in denen Haufen von Sarkomzellen lagen“. Desgleichen teilt Weigert nur kurz in einem Fall von sekundärem Magen- und Dünndarmcarcinom, welches sich von einem carcinomatösen Unterschenkelgeschwür ableitete, von den thrombosierten Venen folgenden mikroskopischen Befund mit (S. 514). „In den thrombosierten Venen fehlt der Endothelbelag (im Original nicht gesperrt gedruckt. Der Verf.) ganz oder teilweise, hingegen liegen im Thrombus Zellen mit ebenso enormen Kernen, wie in den Geschwulstknoten des Unterschenkelgeschwüres. Oft hängen die Zellmassen im Inneren der Vene mit solchen zusammen, die an der Wand und ausserhalb derselben sich vorfinden. In den Venen liegen sie entweder in losen Massen, namentlich in den Randpartien angehäuft oder (wenn der Thrombus bereits aus gefässhaltigem Bindegewebe besteht) in ganz analogen Maschenräumen, wie ausserhalb“. Aus jüngster Zeit liegen sehr genaue Schilderungen der Venenveränderungen von H a u s e r und von v. R e c k l i n g h a u s e n vor.

Nach H a u s e r leitet sich die carcinomatöse Venenthrombose mit einer carcinomatösen Infiltration der perivaskulären Lymphscheide ein. Von hier dringen die Geschwulstzellen gegen die Intima vor und können sie an einer umschriebenen Stelle durchbrechen; zuweilen entsteht hierbei ein partiell obturierender Geschwulstthrombus. Das Endothel wird zum Teil durch Geschwulstzellen ersetzt, ohne dass die Cirkulation aufgehoben wird. Durch das weitere Wachstum der Neubildung werden jedoch kleinere Venen schliesslich völlig verstopft, gleichzeitig zeigen Endothel- und Gefässwandelemente Proliferationserscheinungen, die den Geschwulstthrombus mit einem bindegewebigen Stroma und einem Kapillarnetz versehen. Die Beteiligung der Endothelzellen an der Bildung von Geschwulstzellen weist H a u s e r zurück; häufig zeigt sich das Endothel da, wo es erhalten ist, von den Carcinomzellen scharf geschieden. Indirekte Kernteilung hat H a u s e r zahlreich an den intravaskulär gelegenen Geschwulstzellen, nur vereinzelt dagegen an den Endothelzellen angetroffen. Eher ist H a u s e r geneigt, den Endothelzellen eine Bedeutung für die Bildung des Krebsstromas

zuzumessen. An grösseren Venen vermisste Hauser in der Regel obturierende Geschwulstthromben, hier fanden sich höchstens krebsige Infiltrationen der Gefässwand verschiedener Ausdehnung. Endlich beschreibt Hauser das histologische Bild der carcinomatösen Thromben feinsten Venenästchen und der Kapillaren. An Venenästchen schreitet die Neubildung bis zur Einmündungsstelle derselben in grössere Venenstämme fort und springt hier zapfenförmig in das offene Lumen vor. Diese Fortsätze stellen die jüngsten Zonen der fortschreitenden Neubildung dar; die von ihnen losgerissenen Zellkomplexe bilden daher lebenskräftige Keime für die Bildung von Metastasen. Die Erscheinungen der Kapillarthrombose beschreibt Hauser in Uebereinstimmung mit früheren Autoren (Weigert, Vogel, Schüppel u. A.) an Lebermetastasen, bei denen eine ausgedehnte carcinomatöse Injektion der Leberläppchenkapillaren vorlag. Zunächst verhält sich die Kapillarwand völlig passiv, Geschwulstzellen finden sich neben Blutkörperchen im Gefässlumen. Auch bei völliger Verstopfung der Kapillaren mit Geschwulstzellen kann das Endothel erhalten bleiben. Später wandelt sich das Endothelrohr in Faserringe von Bindegewebe um; die zwischen den Kapillaren gelegenen Leberzellen degenerieren und mit ihrem völligen Schwund nimmt das bindegewebige Stroma der Neubildung zu. Schliesslich ist an grösseren Geschwulstknoten ihre Entstehungsgeschichte nicht mehr kenntlich. Von den Leberkapillaren kann der Prozess sich auch rückwärts in grössere Pfortaderäste, ja selbst bis in den Stamm der Pfortader fortsetzen. Hierbei erwähnt Hauser die bemerkenswerte Thatsache, dass diese rückläufigen Thromben im Pfortadergebiet lange Zeit bestehen können, ohne dass ein Durchbruch der Geschwulst stattfindet, ja die Gefässwand kann dabei völlig intakt bleiben. Aehnliche Beobachtungen liegen auch aus früherer Zeit vor. Ich verweise unter anderem auf die interessante Beobachtung von Späth.

Ausserordentlich wichtig für die Lehre vom „Gefässkrebs“ erscheinen mir die Mitteilungen v. Recklinghausen's über die Anordnung der Krebszellen in metastatischen Knochencarcinomen. Als Grundlage seiner Untersuchungen, die in der oben bereits citierten Arbeit niedergelegt sind, dienten fünf Fälle von Prostatacarcinom mit multiplen Knochenmetastasen. „Der Beginn dieser krebsigen Heerde“, schreibt v. Recklinghausen, „liegt im Inneren der Knochen; sie sind myelogener Herkunft zu nennen; im Knochenmark wird der Samen für diese Geschwülste ausgesät, um aufzugehen und die Keime nach aussen durchbrechen zu lassen.“ Die

Krebszellen lagen in scharf begrenzten, cylindrischen Kanälen, die der Anordnung der Venen im Markgewebe der Spongiosa entsprachen, so dass v. Recklinghausen zu dem Schlusse gelangt „die erste Krebsentwicklung hat innerhalb der Bahn der kleinen Venen des Markes stattgefunden“. Eine Erklärung für diese interessante Erscheinung findet v. Recklinghausen in den eigentümlichen Cirkulationsverhältnissen des Knochenmarks. Besonderen Nachdruck legt er auf die Langer'schen Untersuchungen über die venösen Kapillaren des Knochenmarks und den Uebergang derselben in kleinste Venen. Bekanntlich hat Langer nachgewiesen, dass die venösen Kapillaren des Knochenmarks sich vor solchen anderer Körperregionen durch ihre Weite auszeichnen; ihre Wand ist äusserst dünn, entbehrt der Muskelschicht und kann einem verminderten Blutzufuss sich nicht anpassen, da das Knochenmark „in der unnachgiebigen Kapsel der Compacta eingesperrt ist“. Es genügt daher schon eine geringe Cirkulationsstörung im arteriellen Zuflussgebiet, um an den venösen Kapillaren und den Venen des Knochenmarkes ein Missverhältnis zwischen Gefässinhalt und Gefässlumen zu erzeugen. Corpuskuläre Elemente, also Geschwulstzellen, welche zunächst etwa nur vereinzelt im Kapillargebiet des Knochenmarks sich befinden, gelangen in die ruhende Wandschicht des Blutstromes und finden an den venösen Kapillaren und kleinsten Venen die günstigsten Bedingungen für ihre Ansiedlung und ihr weiteres Wachstum. Aehnliche Beobachtungen von Denys und Bizzozero, welche nachgewiesen haben, dass parietale Anhäufungen von Leukocyten in venösen Kapillaren des Knochenmarks anzutreffen sind, führt v. Recklinghausen zur Stütze seines Erklärungsversuches an. Thatsächlich geschieht von den Venen aus das weitere Fortschreiten der Carcinome im Knochenmark. Sie brechen, wie v. Recklinghausen nochmals betont (S. 71), an der Oberfläche der Knochen durch die Gefässlöcher hervor. Ihr Austritt wird im übrigen durch eine Exostosenbildung an der Oberfläche der Knochen bezeichnet.

Es genüge diese kurze Zusammenstellung aus der Litteratur, um anzudeuten, welche Fragen in der Lehre vom „Venenkrebs“ bisher eine eingehendere Berücksichtigung erfahren haben. Ich habe es mir zur Aufgabe gemacht, zu bestimmen,

a) ob die Beteiligung der Venen am carcinomatösen Prozess als ein regelmässiges Vorkommnis gelten darf,

b) welche verschiedenen Formen der Wanddegenerationen nachweisbar sind,

c) welches das endgültige Schicksal der thrombosierte Vene und des Geschwulstthrombus ist,

d) auf welchem Wege die Geschwulstzellen in die Vene gelangen.

Bezüglich des ersten Punktes kann ich nunmehr auf Grund einer ausgedehnten Erfahrung an Carcinomen der verschiedensten Körperregion erklären, dass es einer sorgfältigen histologischen Untersuchung gelingen muss, fast ausnahmslos carcinomatös veränderte Venen im Gebiete der Neubildung aufzufinden. Ich bin besonders darauf bedacht gewesen, Carcinome in möglichst frühen Stadien und an Gegenden, an welchen der klinischen Erfahrung entsprechend eine Ausbreitung des Tumors auf Blutgefässe nicht vermutet wird, daraufhin zu untersuchen. Die ersten Stadien des Carcinoms sieht der Chirurg wohl am häufigsten an der äusseren Haut und den sichtbaren Schleimhäuten. Solche Fälle, in denen sogar die klinische Diagnose zweifelhaft war, hatte ich wiederholt zu untersuchen Gelegenheit. Ich erwähne unter anderem beginnende Carcinome der Unterlippe und der Zunge, bei denen eine kleine Ulceration mit leicht induriertem Rand ohne regionäre Lymphdrüsenanschwellung vorlag. Von einem solchen kleinen Zungencarcinom bilde ich auf Taf. XXV, Fig. 1 eine Vene ab, bei der ein direkter Einbruch von Krebszellen in das Venenlumen erfolgt ist. Wie die Abbildung zeigt, handelte es sich um eine umschriebene Läsion der Gefässwand; die Cirkulation blieb ungestört, trotzdem dass zwischen den roten Blutkörperchen Carcinomzellen gelegen waren. Ich erwähne weiterhin Fälle von „Ulcus rodens“ und solche von kleinen papillären Hautcarcinomen. Einem solchen der letzteren Gruppe ist die Fig. 1 Taf. XXVI entnommen. Es lag eine kleinhaselnussgrosse Geschwulst der grossen Labie vor, die, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, völlig im Gesunden abgetragen war. Unter anderem fand man eine grössere Vene völlig thrombosiert. Dieselbe wäre an gewöhnlichen Kernpräparaten der Untersuchung entgangen; nur durch die spezifische Färbung ihres stark entwickelten elastischen Mantels ist sie zur Anschauung gebracht worden. So mühsam zuweilen gerade an beginnenden Hautcarcinomen der Nachweis carcinomatös degenerierter Venen sein kann, so leicht gelingt derselbe an grösseren Neubildungen der Schleimhäute und Drüsen. Die erste Anregung zu meinen Untersuchungen lieferte ein Fall von Mammacarcinom, welches bereits den M. pectoralis ergriffen hatte. In jedem Schnitte durch die erkrankte Muskelpartie fand ich Venen mit Carcinomzellen

erfüllt. Fig. 2 Taf. XXIII dürfte den Leser überzeugen, dass hier eine grössere Vene sich erkrankt zeigte. Ich konnte dieselbe in einer Schnittreihe verfolgen und mich davon überzeugen, dass zahlreiche, zu ihrem Gebiet gehörende Seitenästchen gleichfalls carcinomatös degeneriert waren. Durchgehends liess sich feststellen, wie auch die Figur zeigt, dass die zugehörige Arterie unverändert war. Höchstens war das Carcinom in die adventitielle Scheide an einzelnen Stellen eingedrungen. Noch kurz vor Abschluss meiner Arbeit hatte ich Gelegenheit 30 Fälle von Mammacarcinom zu untersuchen, die Gegenstand chirurgischer Behandlung gewesen waren. In keinem einzigen fehlte die Venenerkrankung. Entscheidend für die vorliegende Frage musste das Verhalten der Lymphdrüsen- und Körpermetastasen sein. Was zunächst die ersteren betrifft, so möchte ich erwähnen, dass ich ausgedehntere Erfahrungen nur über Lymphdrüsenmetastasen nach Mammacarcinom besitze. Bei irgendwie stärkerer Erkrankung der Lymphdrüse fehlen Venenveränderungen nie, ja nicht selten lässt sich dieselbe sogar an den Hilusvenen erkennen. Es ist wohl sicher auch kein Zufall, dass in neuerer Zeit unter Anderen von Petrick und Joerss solche Venenveränderungen an Lymphdrüsen nach Mammacarcinomen ausdrücklich erwähnt werden.

Dass Venenveränderungen bei sekundären Lebercarcinomen die Regel sind, bedarf kaum noch besonderer Erwähnung, gehört doch die Leber zu den geeignetsten Untersuchungsobjekten für das Studium der mannigfaltigen und feineren Blutgefässveränderungen bei Carcinomen. Von grösster Wichtigkeit erschien mir das Verhalten der Lungenmetastasen. Durch die grosse Güte des Herrn Geh. Hofrat Professor Ziegler ist es mir möglich gewesen, gerade in frischen kleinen Lungenmetastasen genauere histologische Untersuchungen vorzunehmen. In einem Fall, in dem die Metastase kaum haselnussgross im Durchmesser war, konnte ich eine völlige carcinomatöse Degeneration einer grösseren, sogar makroskopisch leicht zu erkennenden Vene nachweisen. Wie ich später auszuführen haben werde, sind sekundäre Lungencarcinome, die durch retrograden Transport entlang den Lymphgefässen nach Degeneration der Lymphdrüsen am Hilus zu Stande kommen, gerade für das Studium der Wege, auf denen die Geschwulstzellen in die Venenwand gelangen, von grundlegender Bedeutung.

Ähnliche Ergebnisse lieferten meine Untersuchungen an Nierenmetastasen auch bescheidenster Grösse. Für Knochenmetastasen verweise ich auf die oben angeführten Untersuchungen von v. Reck-

linghausen, der sogar den Durchbruch der Neubildung durch die Compacta der Knochen an den Venenaustritten beobachtete. Schliesslich habe ich der „regionären und lokalen Recidive“ zu gedenken. Auch bei ihnen habe ich fast ausnahmslos die Venen an dem carcinomatösen Prozess beteiligt gefunden.

Wenn daher in allen Stadien des Carcinoms, bei den mannigfaltigsten Formen desselben, bei Recidiven, Lymphdrüsen- und Körpermetastasen histologisch spezifische Veränderungen an der Venenwand zu erkennen sind, so müssen wir annehmen, dass neben den Lymphgefässen auch die Blutgefässe und zwar vornehmlich die Venen bei der Verbreitung der Neubildung in loco und an entfernter Stelle eine wichtige Rolle spielen. Um Missverständnisse zu vermeiden, muss ich ausdrücklich hervorheben, dass die Ausdehnung der Venenerkrankung in verschiedenen Carcinomen sogar des gleichen Organes selbstverständlich eine sehr wechselnde ist. Es giebt Fälle z. B. von Mammacarcinomen, in denen jeder mikroskopische Schnitt selbst kleiner Tumorabschnitte Venenthrombosen aufdeckt. In anderen bedarf es zuweilen Durchmusterungen mehrerer Schnitte, die verschiedenen Abschnitten der Neubildung entnommen sind, ehe eine grössere Vene erkrankt gefunden wird. Das Gesagte trifft selbstverständlich auch besonders für Carcinome in den ersten Stadien, etwa an der äusseren Haut zu. Man darf jedoch nicht ausser Acht lassen, dass selbst die verfeinerte Untersuchungsmethode, welche durch die spezifische Färbung der elastischen Fasern sonst bereits unkenntlich veränderte Venen aufdeckt, noch eine sehr unvollkommene ist. Kleinere Venen, von Kapillaren ganz abgesehen, entziehen sich meistens der Beobachtung, wenn sie nur vereinzelte elastische Fasern zu ihrer Wand zählen, oder wenn auch diese in den carcinomatösen Prozess aufgegangen sind. Wenn auch allgemein gesagt die elastischen Fasern der carcinomatösen Zerstörung gegenüber grosse Widerstandsfähigkeit besitzen, so unterliegen auch sie schliesslich, wie gerade Carcinome in Organen beweisen, welche reich an elastischen Fasern sind. Es genüge der Hinweis auf Lungen- und Hautkrebse, bei denen schliesslich eine grössere Ausdehnung des Carcinoms einen umschriebenen Schwund der elastischen Elemente zur Folge haben kann.

Nach Feststellung der Thatsache, dass die Venen so überaus häufig im Gebiete der Neubildung der Sitz carcinomatöser Veränderungen sind, lag es sehr nahe, die weitere Frage zu prüfen, in welcher Entfernung von dem Tumor die Erkrankung der Venen zu

verfolgen ist. Ich sehe von einer Aufzählung der zahlreichen Fälle ab, in denen ein Carcinom nach Einbruch in eine grössere Körpervene ein ganzes Venengebiet erfüllt hat, ich berücksichtige hier lediglich solche Carcinome, in denen nur mikroskopisch die Beteiligung der Venen zu erweisen ist. Leider kann ich bisher die vorliegende Frage nicht bestimmt beantworten. Nur so viel kann ich auf Grund meiner bisherigen Erfahrungen erklären, dass die Venen vorwiegend im Gebiete der Neubildung selbst erkrankt gefunden werden. Schon im retromammären Fett können bei kleineren Knoten der Mamma Veränderungen an den Venen völlig vermisst werden. Desgleichen findet man z. B. im Pectoralis major selten carcinomatöse Venenthromben, ohne dass gleichzeitig eine carcinomatöse Infiltration des Muskels vorliegt. Ich habe allerdings auch vereinzelt in den intermuskulären Septen kleinere Venen carcinomatös verändert gefunden, ohne dass in unmittelbarer Nähe der betreffenden Venen Carcinomherde bestanden. Nur bei ausgebreiteten Carcinomen des Magens und des Rectum habe ich bei geringfügiger Veränderung der Muscularis innerhalb derselben carcinomatöse Veränderungen der Venenwand angetroffen. Fig. 2 Taf. XXVII entstammt einem solchen Fall von Rectumcarcinom. Ich bilde die Einbruchsstelle des Carcinoms in die Venenwand ab. Diese Vene konnte ich ziemlich weit in die Muscularis hinein verfolgen. Sie zeigte auch in grösserer Entfernung von der Einbruchsstelle Carcinomzellen innerhalb ihrer Wandung.

Die Frage nach der Ausdehnung der Venenerkrankung halte ich für eine von untergeordneter praktischer Bedeutung, denn die Gefahr der Metastasenbildung ist nicht allein von der Extensität des krankhaften Prozesses an der Vene abhängig, hat doch Virchow¹⁾ auf Grund seiner grossen Erfahrungen sich zu dem Ausspruch veranlasst gefühlt: „Gerade in ausgezeichneten Fällen von Venen- oder Lymphgefässkrebs finden sich oft gar keine oder sehr wenige und kleine metastatische Knoten, während umgekehrt bei sehr ausgesprochener Multiplicität der Metastasen solche Affektionen ganz und gar fehlen können²⁾.“ Diese paradox erscheinende Thatsache soll an anderer Stelle eine eingehendere Besprechung erfahren.

Ich wende mich nunmehr zu einer Beschreibung der histolo-

1) Virchow. Geschwülste. Bd. I. S. 55.

2) Cf. unsere obigen Mitteilungen über Metastasenbildung bei Skirrhen.

gischen Veränderungen der Gefässwand bei Carcinomen. Im allgemeinen treffen sie auch für Sarkome zu, nur ist bei ihnen das Verhältnis zwischen Geschwulstzelle, Stroma und Gefässwandelementen nicht so deutlich als bei Carcinomen zu erkennen. Man ist daher vielfach gezwungen, die Gleichartigkeit des histologischen Prozesses für beide Geschwulstformen aus Analogieschlüssen abzuleiten. Auf die scheinbaren Unterschiede der Gefässerkrankung komme ich später ausführlich zurück.

Die Venenveränderungen bei Carcinomen lassen sich in zwei grosse Gruppen scheiden. In der ersten Reihe von Fällen treffen wir in der Venenwand oder im Lumen der Vene Carcinomzellen, in der zweiten ist die Venenwand von Rundzellen infiltriert, oder ihr Lumen ist mit solchen angefüllt. Ich gehe zunächst auf die carcinomatöse Venenerkrankung *Sensu strictiori* ein. Die hierbei zu beobachtenden histologischen Bilder sind zwar sehr mannigfaltige, sie lassen sich jedoch zwanglos in folgende Kategorien einreihen. Am häufigsten trifft man die vollständige carcinomatöse Thrombose (cf. Taf. XXIII, Fig. 1 und 2, Taf. XXVI, Fig. 4). Hierbei ist von der alten Venenwand ausser den elastischen Fasern nichts erhalten geblieben. Die letzteren erscheinen dicht zusammengedrängt und zeigen zwischen sich wenige oder gar keine Zellelemente. Nur selten sieht man die einzelnen Lamellensysteme durch die Geschwulstwucherung auseinandergedrängt. Dann treten noch radiäre Fäserchen zu Tage, die die konzentrischen elastischen Ringfaserzüge mit einander verbinden und gleichsam das Stroma der Krebsalveolen bilden. Auch das Aussehen des Geschwulstthrombus ist in verschiedenen Fällen ein verschiedenes. Gewöhnlich zeigt derselbe die Erscheinungen der Organisation: zwischen kleinen Carcinomherdchen schlingt sich ein bindegewebiges Stroma, in dem erweiterte, mit roten Blutkörperchen erfüllte Kapillaren verlaufen (cf. Fig. 1, Taf. XXIII). Der Geschwulstthrombus behält im allgemeinen die Charaktere der Hauptgeschwulst bei. Dies kann sich auch auf das Stroma erstrecken. Bei einem Skirrhus ist das Stroma zuweilen so stark entwickelt, dass man bei oberflächlicher Betrachtung die Verstopfung der Vene für eine bindegewebige halten könnte. Erst die sorgfältige Untersuchung deckt zwischen den sklerosierten gefässarmen Bindegewebszügen Geschwulstzellen auf, die noch dazu in verschiedenen Stadien der Rückbildung sich befinden können. Auch die verschiedenen Formen der Degeneration des betreffenden Carcinoms können sich an den Venenthromben wieder-

holen. Ganz besonders in solchen Fällen erweist sich die Färbung der elastischen Fasern der Gefässwand nützlich. Sie gestattet es allein, das Gefäss mit seinem nekrotisierten Inhalt von der Umgebung abzugrenzen.

Die „Organisation“ des Geschwulstthrombus wird häufig in ihrem ersten Stadium angetroffen. Dann schieben sich scheinbar regellos zwischen Krebszellen, Rundzellen, Fibroblasten und junge Kapillare ein. Es kann aber auch eine Bindegewebsentwicklung, besonders in den kleineren und kleinsten Venen völlig fehlen, dann umspinnt die elastische Ringschicht der im übrigen völlig zerstörten Venenwand eine solide, ihr dicht anliegende Säule von Krebszellen. Endlich habe ich zu erwähnen, dass ich nur vereinzelt eine Anfüllung einer Vene mit Carcinomzellen angetroffen habe, wobei die Venenwand völlig erhalten geblieben ist. Es fehlte hierbei wenigstens das Endothel.

Neben der Geschwulstthrombose in völlig zerstörten Venen sieht man häufig eine zweite Gruppe von Venenerkrankungen carcinomatöser Natur, die unter dem Bilde einer Endophlebitis carcinomatosa verlaufen (cf. Fig. 2, Taf. XXIV und Taf. XXVII). Der Prozess kann mit einer umschriebenen Läsion der Venenwand beginnen; hier zeigt sich die elastische Ringschicht unterbrochen. Der Carcinomzapfen buchtet das Endothel vor, so dass das Lumen des Gefässes nicht mehr central bleibt, sondern mehr oder weniger excentrisch verschoben wird. Genaue Untersuchungen an Serienschnitten haben mir ergeben, dass der Einbruch in die Venenwand auch ohne vorausgegangene Dehiscenz der elastischen Ringschicht vor sich gehen kann. Gewöhnlich tritt bereits im ersten Stadium des Einbruches eine cirkumskripte Endophlebitis auf, die zu einer bindegewebigen Wandverstärkung an der Seite des vordringenden Carcinoms führt. Das weitere Wachstum desselben geschieht intramural, und zwar wird die elastische Ringfaserschicht nach aussen, das Endothel immer weiter nach innen verdrängt. Endlich erhält man Bilder, wie auf Taf. XXIV, Fig. 2 dargestellt. Auf dem Durchschnitt der Venen findet sich aussen ein Ring von elastischen Fasern, hierauf nach innen ein mehr oder weniger ausgebreitetes Lager von Carcinomzellen in gefässreiches Bindegewebe eingelagert und nach innen das mit roten Blutkörperchen angefüllte Gefässlumen, welches durch das unverletzte Endothel von den Carcinomzellen abgegrenzt ist. Geschieht das interstitielle Wachstum des Krebses innerhalb der Venenwandung ungleichmässig, so dass die eine Wandpartie stärker als die andere

vorgebuchtet wird, so bekommt das Venenlumen eine sehr unregelmässige Gestalt und eine entsprechend unregelmässige Richtung. Nur mit Hilfe von Serienschnitten kann man den Verlauf des Blutstromes in derartig veränderten Venen verfolgen. Bei der soeben geschilderten Form des „Venenkrebsses“ tritt demgemäss das Carcinom von aussen gegen eine umschriebene Stelle der Venenwand, durchdringt zuweilen die elastische Ringschicht und wächst nunmehr nach innen von derselben gegen das Venenlumen vor. Das Produkt der anfangs auftretenden Endophlebitis kann mit dem stärkeren Wachstum des Carcinoms stark zum Schwund gebracht werden. Aber das Endothel bleibt lange unversehrt, die Cirkulation in der Vene erhält sich, trotzdem das Venenlumen die mannigfachsten Gestaltsveränderungen erleidet. Solche histologische Bilder stimmen auf das genaueste mit jenen, so häufig beschriebenen Fällen von Venenkrebs überein, bei denen polypöse, wandständige Geschwulstthromben mit spiegelnder, glatter Oberfläche in das Venenlumen hineinragend lang gestielte Tumoren bilden können. Sie vermögen schliesslich eine völlige Obliteration der Vene herbeizuführen, ohne dass das Endothel je zerstört worden wäre. Oder aber es erfolgt ein umschriebener Endotheldefekt an denjenigen Stellen, an denen die wandständige Neubildung der gegenüberliegenden Wand des Gefässes anliegt. Auch hierher kann eine völlige Verwachsung der Neubildung mit der anstossenden Wand eintreten, ohne dass die Geschwulstzellen Gelegenheit gefunden hätten, in die offene Gefässbahn einzudringen (cf. die genauen Darstellungen von Virchow, Broca und Sick für das Carcinom und die entsprechenden von Weigert für tuberkulöse Venenthromben). Allein ein jedes Trauma könnte zur Ablösung des Endothels führen und die Krebszelle der Blutbahn direkt zuführen.

Warum in der dritten glücklicherweise relativ seltenen Reihe von carcinomatösen Venenerkrankungen die Geschwulstzelle sogleich in das Venenlumen gelangt, ist aus dem histologischen Bild nicht direkt zu erschliessen. Man findet unter solchen Umständen — es kann dies bereits im ersten Stadium des Carcinoms sich ereignen — die Venenwand an einer eng begrenzten Stelle durchbrochen und zwar von Carcinom- und Rundzellen. Die Gefässwand zeigt an der Einbruchsstelle einen umschriebenen Endotheldefekt (Taf. XXV, Fig. 1). Zwischen wohl erhaltenen roten Blutkörperchen liegen die Krebszellen z. T. in indirekter Kernteilung begriffen. Der Durchbruch des Carcinoms führt also nicht notwendig zu einer Gerinnung des

Blutes, vorausgesetzt, dass die Krebszellen ihre Vitalität bewahren. Es ist mir bisher nur an kleinen Venen gelungen, diese direkten Durchbrucherscheinungen aufzufinden. Ich dachte zunächst, dass der fehlende Schutz einer stärkeren elastischen Wehr bei ihnen den Durchbruch begünstigt. Seitdem ich aber an grösseren Arterien, die mit elastischen Elementen reichlich versehen waren, ähnliche Durchbrüche gesehen, halte ich nicht mehr den Schutz der elastischen Fasern allein für massgebend.

Bei den soeben besprochenen Venenerkrankungen, die durch das Eindringen von Carcinomzellen in die Venenwand ausgezeichnet sind, handelt es sich also entweder

- 1) um einen obturierenden, häufig bindegewebig organisierten Geschwulstthrombus mit völliger Degeneration der Venenwand oder um
- 2) ein intramurales Fortschreiten des Carcinoms neben den Erscheinungen einer proliferierenden Endophlebitis, wobei Lumen und Endothel der Vene lange sich erhalten können oder endlich um einen
- 3) cirkumskripten Durchbruch von Carcinomzellen in die Vene hinein; dabei können Gerinnungsercheinungen des Blutes ausbleiben.

Ein z. T. hiervon abweichendes Bild liefert eine zweite Gruppe von Venenerkrankungen, die gleichfalls häufig im Gebiete von Carcinomen angetroffen wird. Bei ihr erfährt die Venenwand durch Anhäufungen von Rundzellen die mannigfachsten Gestaltsveränderungen. Auch hier können wir wieder eine völlige Obliteration der Vene durch Rundzellen trennen von einer interstitiellen Ausbreitung der Rundzellen bei erhaltenem Endothel. Ich würde mich unnötiger Wiederholungen schuldig machen, wenn ich auch für diese Gruppe von Venenerkrankungen histologische Einzelbeschreibungen liefern wollte. Sie entspricht vollständig den soeben unter 1) und 2) gegebenen Schilderungen, nur sind es Rundzellen und nicht Carcinomzellen, die die Venenwand einnehmen. Bei völliger Thrombose mit Rundzellen ist das elastische Netz allein von den Gefässwandelementen erhalten geblieben. Verbreiten sich die Rundzellen intramural, so können auch hier wieder die mannigfachsten Veränderungen im Lumen und Verlaufe der Venen erzeugt werden. Die eigentümlichsten Bilder liefern solche Fälle, in denen die Rundzellenanhäufung an einer umschriebenen Stelle der Gefässwand aufsitzt. Sie nimmt sich dann wie eine adenoide Wucherung der Venenwand aus, die nach aussen von der elastischen Ringschicht des Gefässes, nach innen vom Endothel begrenzt wird.

Diese Form der Venenerkrankung kommt vorwiegend

häufig an der Peripherie des Carcinoms vor und ganz besonders in solchen Fällen, in denen das Carcinom von einem kleinzelligen Infiltrationswall umgeben ist. Sie beschränkt sich aber nicht auf die Zone der kleinzelligen Infiltration. Letztere kann fehlen, und die betreffende Venenalteration wird angetroffen. Sie findet sich an Venen, auch in grösserer Entfernung von dem primären Krankheitsherd. Besonders bei Mammacarcinomen habe ich sie häufig im retromammären Fettgewebe und in den intermuskulären Septen des *M. pectoralis* angetroffen. Sie scheint zuweilen die Vorläuferin einer echten carcinomatösen Gefässwanddegeneration zu sein. Wenigstens findet man bisweilen Venen von Rundzellen völlig durchwachsen und verstopft und zwischen den Rundzellen vereinzelte Carcinomzellen. Aus der vergleichenden Betrachtung verschiedener derartiger Bilder habe ich den Eindruck gewonnen, dass mit der fortschreitenden Carcinomatose der Venenwand die in ihr angehäuften Rundzellen verschwinden. Wenn wir mit der Mehrzahl der neueren Autoren wie Hauser, Ribbert, Birch-Hirschfeld u. A. annehmen dürfen, dass die „kleinzellige Infiltration“ einen günstigen Boden für das periphere Wachstum des Carcinoms schafft, so dürfte das gleiche für die kleinzellige Infiltration der Venenwand Geltung beanspruchen. Es liegt mir fern anzunehmen, dass solche kleinzelligen subendothelialen Infiltrationen der Venenwand für das Carcinom eine spezifische Bedeutung haben, ich stelle lediglich die Thatsache fest, dass sie bei Carcinomen zuweilen sehr ausgebreitet sind, dem echten Venencarcinom vorausgehen können und an Venen der Peripherie des Carcinoms am häufigsten anzutreffen sind.

Wie an den Venen müssen wir auch an den Arterien beim Carcinom unterscheiden zwischen einer durch die Carcinomzelle selbst angerichteten Wandzerstörung und zwischen Wandveränderungen, an denen die Carcinomzellen selbst nicht beteiligt sind. In Betreff der letzteren habe ich den bekannten Mitteilungen von Thiersch nichts Besonderes hinzuzufügen. Thiersch hat neben einer Rigidität der Arterien eine Hypertrophie ihrer Wandungen beobachtet, die schliesslich einer fettigen Degeneration, besonders der Muscularis Platz machen kann.

Mit Recht betont Thiersch, dass die Hypertrophie eher bei Individuen eintritt, bei denen „die histogenetischen Kräfte des muskulösen Gebildes sich noch in gutem Stand befinden“, während bei bereits bestehenden Arterienveränderungen, besonders im höheren Alter durch das Carcinom eher fettige Degenerationszustände aus-

gelöst werden. Als die Ursache für diese Arterienveränderungen erblickt Thiersch die im Bereiche des Carcinoms auftretende kapilläre Gefässwucherung. Die „Verlängerung der Blutbahn“ erzeugt Widerstände für die Fortbewegung des Blutes, die die Arterien durch Hypertrophie ihrer Wandungen zu kompensieren suchen. In der Mehrzahl der Fälle bleibt die Kompensation eine ungenügende; nicht allein treten an den Arterien Degenerationszustände auf, solche spielen sich auch in dem ungenügend ernährten Carcinomgewebe ab. Durch diese können entzündliche Reizzustände veranlasst werden, denen gegenüber die Triebkraft der Arterien vollends versagt. Die Verlangsamung des Blutstromes kann sich bis zur völligen Stockung desselben steigern. Thiersch legt also auf die „Verlängerung der Blutbahn“ für das Zustandekommen der Arterienveränderungen das Hauptgewicht.

Ausser dieser erscheint mir von grosser Bedeutung die Störung des venösen Abflusses, welche durch die ausgedehnten Verlegungen und Verstopfungen der Venen im Gebiete der Neubildung hervorgerufen werden. Die anfangs bestehende Hypertrophie der Arterienwand, die häufig folgende Degeneration derselben sind, wie Thiersch ausdrücklich betont, nicht Eigentümlichkeiten des Carcinoms, sie sind vielmehr die natürlichen Folgezustände einer gesteigerten Anforderung, welche das Carcinom mit seinen veränderten Kreislaufverhältnissen an die Arterien stellt.

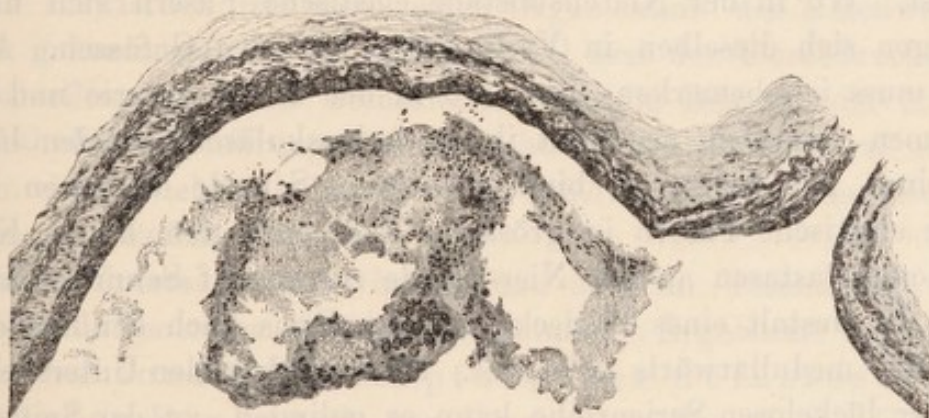
Die krankhaften Veränderungen der Arterien bedingen nicht allein Ernährungsstörungen für die von ihnen versorgten Gefässgebiete, sie schaffen auch günstige Bedingungen für das Fortschreiten der carcinomatösen Wucherung auf die Arterienwand selbst. Ich habe schon wiederholt hervorgehoben, dass Arterien dem vorrückenden Carcinom lange und nachhaltig widerstehen. Dieser Widerstand geht sogar von den kleinsten Arterienästchen aus. Dessenungeachtet habe ich an Arterien 1) völlige Wandzerstörungen mit carcinomatöser Thrombose derselben und 2) umschriebene Einbrüche von Krebszellen in das Gefässlumen beobachtet.

Bei vollständiger Zerstörung der Arterienwand sind die mikroskopischen Bilder sehr charakteristisch (cf. Taf. XXIV, Fig. 1). An der Stelle des alten Gefässlumens trifft man Krebsalveolen, die von einem gefässreichen Stroma umspinnen sind. Die Krebsnester des Gefässlumens können mit denen der Wandschichten kontinuierlich zusammenhängen. Die Arterienwand selbst ist von Krebszellen durchwachsen,

die elastischen Stützelemente sind auseinander gedrängt aber erhalten. Die Anordnung der elastischen Elemente in der Arterienwand könnte kaum besser als an solchen Präparaten zur Anschauung gebracht werden. Konzentrische Lamellensysteme zeigen sich von einander gedrängt durch zusammenhängende Lagen von Krebszellen. Radiär verlaufende Fasern überbrücken die durch die Carcinomzellen eingenommenen Lücken zwischen den cirkulären elastischen Ringssystemen. So erkennt man auf das deutlichste, wie die einzelnen Züge von elastischen Fasern an den Gefässhäuten zusammenhängen und wie sie ein förmliches Stützgerüst derselben bilden. Auch im „Arterienkrebs“ wiederholt sich der Typus des betreffenden Carcinoms. Durch die Güte des Herrn Hofrat Kraske bin ich in den Besitz eines sehr wertvollen Präparates gelangt, an welchem ich die Arterienveränderungen bei carcinomatöser Wanddegeneration besonders schön verfolgen konnte. Es handelte sich um ein bindegewebsreiches Carcinom der Mamma mit Lymphdrüsenmetastasen der Achselhöhle. Diese waren mit der Art. axillaris so fest verwachsen, dass ein 4 cm langes Stück derselben reseziert werden musste. Als man die Arterie aufschnitt, fand man die Innenfläche zwar frei und glatt, allein sie zeigte feine Einziehungen und Fältchen, welche mikroskopisch ihre Erklärung in der carcinomatösen Wandinfiltration fanden. Bis in das freie Lumen der Arterie heranreichend fand ich einen grösseren Seitenast, der durch eine Geschwulstthrombose völlig verlegt war. Entsprechend dem primären Tumor hatte der Geschwulstthrombus die Charaktere eines bindegewebigen, gefäss- und zellarmen Krebses. Es war mir von grossem Interesse, diesen Seitenast mit seinen Verzweigungen in den lateralen Partien des Haupttumors zu verfolgen. Allenthalben waren sie einer völligen krebsigen Degeneration verfallen.

Neben solchen totalen Obliterationen habe ich, wie erwähnt, allerdings in erheblich geringerer Anzahl auch umschriebene Läsionen der Wand angetroffen, die zu direkten Einbrüchen des Carcinoms in das Arterienlumen Anlass gaben. Einen solchen habe ich in einer Nierenmetastase nach Mammacarcinom entdeckt (Taf. XXVIII, Fig. 2). Die Metastase hatte die Grösse einer grossen Erbse. Ich hatte dieselbe in Serienschnitte zerlegt und in zehn aufeinanderfolgenden Schnitten habe ich die zu beschreibende Arterienläsion genau verfolgen können. Das Carcinom sass in der Nierenrinde und glich in seiner Gestalt einem keilförmigen Infarkt mit der Spitze medullarwärts gerichtet. Unter mehreren, nach dem Carcinom hin-

ziehenden Gefässen fand sich, in geringer Entfernung von der Spitze des Carcinoms eine Arterie, die in sämtlichen Schnitten längs getroffen war. Unmittelbar vor ihrer Verästelung im Carcinom gab sie einen Ast ab, der fast die gerade Fortsetzung des Hauptstammes darstellte. An einer Stelle dieses Gefässastes fand sich zwischen *Elastica externa* und Muskelschicht ein cirkumskripter Herd von roten Blutkörperchen, Rund- und Eiterzellen. Zwischen ihnen lagen vereinzelte Carcinomzellen. Die *Muscularis* der Arterie war im Gebiete des Rundzellenherdes geschwunden und an mehreren Schnitten konnte man weiterhin deutlich eine Unterbrechung der *Elastica interna* wahrnehmen. Durch die Lücke der *Elastica interna* drängte sich ein Haufen von stark komprimierten Carcinomzellen, welche frei in das Gefässlumen hinein prominierten. Merkwürdigerweise fand sich nun an der Stelle des Endotheldefektes selbst eine anderweitige Wandveränderung nicht. Dagegen zeigte der Gefässstamm, aus dessen geradliniger Fortsetzung kortikalwärts der soeben beschriebene Ast hervorgegangen war, eine wandständige Thrombose, welche unmittelbar unterhalb der Teilungsstelle des Gefässes gelegen war.



Diese Thrombose setzte sich, wie die voranstehende Figur zeigt, aus Fibrin, Rundzellen, Resten von elastischen Fasern und einem zusammenhängenden Herd von Carcinomzellen zusammen. In diesem Falle ist es also innerhalb der Arterienbahn zu einem retrograden Transport von eingedrungenen Carcinomzellen gekommen. Diese haben sich an eine Stelle der Gefässwand festgesetzt, an welcher eine Erweiterung der Arterie bestand. Die vorliegende Beobachtung dürfte die mir wiederholt aufgestossene Erscheinung erklären, dass, frei in der Arterienbahn, im Gebiete des primären Tumors Geschwulstzellen angetroffen wurden. Vielleicht beansprucht sie eine Bedeutung für die lokale Verbreitung

der Geschwulst im gleichen Organ. Allerdings muss ich hinzufügen, dass ich das Cirkulieren von Geschwulstzellen in Arterien häufiger bei Sarkomen als bei Carcinomen gesehen habe. Dessgleichen möchte ich abermals erwähnen, dass Beobachtungsfehler auszuschliessen sind, da immer im gleichen Gefäss, an der gleichen Stelle, in einer grösseren Anzahl von einander folgenden Schnitten der gleichen Serie, die Geschwulstzellen angetroffen wurden.

Der Einbruch der Geschwulst kann an den Arterien also an einer umschriebenen Stelle eintreten, wobei im übrigen die Gefässwand und der Gefässinhalt unverändert zu bleiben vermögen. Die eingedrungenen Zellen cirkulieren frei im Gefäss, können aber auch den Ausgangspunkt einer wandständigen Geschwulst - Thrombose abgeben. —

Es verbleibt mir noch die Aufgabe, die Arterienveränderungen zu besprechen, wenn eine Arterie der Sitz einer Geschwulstembolie ist. Diese Frage habe ich an Schnittserien zu verfolgen gesucht, welche durch frische, noch kleine Carcinomknötchen besonders der Niere gelegt wurden. Die Niere ist um dessentwillen ein ausgezeichnetes Untersuchungsobjekt, da sie sehr arm an elastischen Fasern ist. Wo in der Nierensubstanz elastische Fasern sich finden, da zeigen sich dieselben in Verbindung mit den Gefässen. Allerdings muss ich bemerken, dass, wo in der Niere Arterie und Vene zusammen verlaufen, sie nebst ihren perivaskulären Scheiden häufig von einer gemeinsamen, bindegewebigen Scheide umgeben sind, welche elastische Fasern in grösserer Zahl enthalten kann. Kleine Carcinommetastasen an der Nierenrinde zeigen auf Schnitten in der Regel die Gestalt eines Dreiecks mit der Basis nach der Rinde und der Spitze medullarwärts gerichtet. Einer mühevollen Untersuchung an einer lückelosen Serienreihe kann es gelingen, an der Spitze der Metastase oder in ihrer unmittelbaren Umgebung das verstopfte Gefäss aufzudecken. In solchen Fällen erweist sich das Gefäss als der letzte Ausläufer der Geschwulst medullarwärts; die aus ihm hervorchwachsenden Carcinomzellen sind mit denen der Rindenmetastase kontinuierlich.

In der Mehrzahl der Fälle fand ich das Gefäss durch einen bindegewebigen Thrombus verschlossen, in dessen engen Maschenräumen nur vereinzelte Nester von Carcinomzellen lagen. An einer Stelle zeigte sich dann das elastische Ringnetz durchbrochen und hier war am deutlichsten der Zusammenhang der intravaskulär gelegenen Zellen mit denen der Metastase zu erkennen (cf. die ent-

sprechenden Angaben von Rieder). In einem Falle hatte ich durch einen glücklichen Zufall das erste Entwicklungsstadium eines partiell obturierenden Geschwulstembolus untersuchen können. Wie die beigegebene Figur lehrt (Taf. XXVIII, Fig. 1) bestand an einer Stelle der Gefässwand ein umschriebener Endotheldefekt; diesem lag ein kleiner Haufen von Carcinomzellen auf, von denen einzelne in indirekter Kernteilung begriffen waren. Die Carcinomzellen waren von dem Blutstrom getrennt durch eine Fibrinkappe, in welche eine Einwanderung von Rundzellen und Fibroblasten erfolgt war. An der Peripherie der Fibrinschicht lag ein fast kontinuierlicher Kranz von Rundzellen. Das Gefässlumen war an der Stelle der Thrombose erweitert, die Cirkulation blieb jedoch erhalten, wie die wohl erhaltenen roten Blutkörperchen zeigten.

Eine solche Beobachtung lehrt, dass zunächst eine parietale Ansiedlung von Carcinomzellen erfolgen kann, diese wächst durch Teilung der Carcinomzellen, sie veranlasst aber zugleich eine Ablagerung von Fibrin und körperlichen Elementen der Blutbahn, hauptsächlich von Rundzellen an ihrer Peripherie. Das Gefässlumen verengt sich dementsprechend, bis schliesslich die Cirkulation ganz aufhört. Inzwischen ist es zu einer Organisation des Geschwulstembolus gekommen; hierauf erfolgt wohl erst der Durchbruch der Carcinomzellen durch die Gefässwand und die Bildung der Metastase. Aehnliche Erfahrungen sind leicht an der Pfortader zu sammeln, in deren Gebiet bekanntlich so überaus häufig Geschwulstembolien angetroffen werden.

Unsere Untersuchungen haben uns also im wesentlichen für Arterien und Venen bei Carcinomen ähnliche Ergebnisse geliefert, insofern eine totale Verstopfung des Gefässes oder ein lokaler Einbruch von Geschwulstzellen in das Gefässlumen erfolgt. Nur sind diese Veränderungen der Arterien in der Primärgeschwulst selten, während sie an den Venen fast als Regel gelten können. Bei Arterien scheint jedoch jene Form von Wandveränderungen ganz zu fehlen, die bei Venen häufig und sich als ein interstitielles Wachstum des Carcinoms mit den Erscheinungen einer Endophlebitis darstellt. Bilder, wie auf Taf. XXIV, Fig. 2 für Venen zur Anschauung gebracht sind, habe ich bei Arterien nicht gesehen. An Arterien sieht man der Endophlebitis der Venen entsprechend eher eine Periarteriitis carcinomatosa. Eine gewisse Erklärung hierfür bietet

uns die Erwägung der wichtigen Frage, wie gelangen die Geschwulstzellen an und in die Gefässwand.

Ich will die Beantwortung dieser Frage versuchen, indem ich teils unsere anatomisch-histologischen Kenntnisse über den normalen Aufbau der Gefässwand zu Grunde lege, teils unsere pathologischen Erfahrungen über die Strukturveränderungen der Blutgefässe bei malignen Tumoren berücksichtige. In erster Linie mussten wir in der anatomischen Litteratur danach Umschau halten, ob normalerweise eine Kommunikation zwischen Lymph- und Blutgefässbahn besteht, weiterhin danach, ob die Wände der Blutgefässe Lymphkapillaren enthalten. Hätte sich ergeben, dass einerseits Blut- und Lymphgefässsystem offene Verbindungen mit einander eingehen, dass andererseits Lymphkapillaren die Blutgefässwand durchziehen, so wäre die häufige Beteiligung der Gefässe an die durch maligne Neubildungen, speziell durch das Carcinom gesetzten Gewebsveränderungen leicht verständlich. Nun aber wird von der Mehrzahl der Anatomen die Anschauung vertreten, dass Blut- und Lymphgefässe unter normalen Verhältnissen von einander gesondert sind. Ich darf jedoch die abweichende Ansicht Sappey's nicht verschweigen, welcher gefunden haben will, dass Blut- und Lymphgefässe durch zahllose Lymphkapillaren mit einander anastomosieren. Sappey weist schon auf die Bedeutung einer derartigen Anastomose für die Entwicklung und Ausbreitung des Krebses hin (S. 10). Injektionen und Untersuchungen an Geweben im Zustande beträchtlicher Lymphstauung haben Sappey zu der Annahme bestimmt, dass unter normalen Verhältnissen in der Blutkapillarwand Oeffnungen sich finden, die mit den Lymphkapillaren in Verbindung stehen; diese Oeffnungen sollen aber so eng sein, dass nur Plasma, aber keinerlei körperlichen Elemente aus dem Blut- in das Lymphgefässsystem gelangen können. Staut sich die Lymphe, so sollen die präformierten Oeffnungen derart sich erweitern, dass in den Lymphstrom sogar rote Blutkörperchen übertreten.

Diese Ansicht von Sappey steht, soweit ich übersehe, ganz vereinzelt da. Sie steht jedenfalls mit unseren pathologischen Erfahrungen nicht im Einklang. Man müsste z. B. erwarten, dass, wenn bei „geschlossener Hauptbahn“ ein retrograder Transport von Geschwulstelementen entlang den stark erweiterten Lymphgefässen erfolgt, solche in grösserer Menge in den Blutkreislauf gelangen sollten. Dem ist aber nicht so, im Gegenteil das Lumen der Blutgefässe ist in der Regel von Geschwulstzellen frei, trotzdem die

perivaskuläre Scheide derselben von ihnen vollgepfropft ist. Dies trifft auch für kleinzellige Sarkome zu, deren Zellen an Umfang die roten Blutkörperchen nicht übertreffen. So verlockend daher die Annahme von Sappey wäre, das Auftreten von Geschwulstzellen in Blutgefäßen von normalen Kommunikationen zwischen ihnen und den Lymphgefäßen abzuleiten, so lässt sich dieselbe mit anderweitigen pathologischen Erfahrungen nicht in Einklang bringen. Wenn auch eine direkte Verschleppung von Geschwulstzellen in das Lumen der Blutgefäße durch Lymphgefäße auszuschliessen ist, so liesse sich wohl denken, dass Geschwulstzellen in die Gefäßwand auf dem Wege von Lymphkapillaren gelangen, die in der Gefäßwand entstehen und in die perivaskuläre Scheide ausmünden. Sappey hat aber gefunden, dass weder in der Wand von Arterien noch in der von Venen Lymphkapillaren vorhanden sind. Die früher vertretene Anschauung, dass in der Intima der Gefäße Netze feinsten Lymphspalten sich finden, welche mit dem Lumen des betreffenden Gefäßes kommunizieren können, wird von Sappey¹⁾ widerlegt. Auch in dieser Frage vermag die pathologische Erfahrung ein entscheidendes Wort zu sprechen. Dank den grundlegenden Untersuchungen von v. Recklinghausen über den retrograden Transport in Lymphgefäßen bei verschlossener Hauptbahn ist uns ein Weg eröffnet, die feinere Verteilung der Lymphgefäße zu verfolgen. Vogel, ein Schüler v. Recklinghausen's, hat mit Erfolg diesen Weg betreten bei Bestimmung der Lymphgefäße der Niere und Leber. Eine sehr ausgedehnte Kasuistik liegt für den retrograden Transport von Carcinomzellen innerhalb der Lymphgefäße vor, wie er so häufig bei carcinomatöser Degeneration der Lymphdrüsen am Lungenhilus zu Stande kommt. Einen wichtigen Beitrag zu dieser Erkrankungsform verdanken wir u. a. Thormählen, einem Schüler Orth's. Bekanntlich kommt es in solchen Fällen zu einer vollkommenen Injektion des subpleuralen, perivaskulären und peribronchialen Lymphgefäßnetzes mit Geschwulstzellen. Sehr interessant ist nun das verschiedene Verhalten der Bronchial- und Gefäßwand. In Uebereinstimmung mit Sappey's Angaben findet sich an der Bronchialwand ein Vordringen der Geschwulstzellen bis zur Basalmembran des Bronchialepithels. Die Bronchialwand ist eben reich an Lymphgefässchen.

1) Cf. Key-Aberg. Retzius biolog. Untersuchungen 1881. Er will solche Lymphspalten in der Intima der Aorta injiciert und sie in Verbindung mit dem Gefäßlumen gefunden haben.

An den Blutgefässen handelt es sich in der Regel nur um eine perivaskuläre Geschwulstinfiltration; Intima und Media bleiben frei. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen ist Vogel gekommen, der an der Leber den retrograden Transport im Lymphgefässsystem nach primärem Pankreascarcinom verfolgt hat. An den grösseren Gallengängen lagen die Carcinomzellen von den Blutgefässen scharf getrennt in den Lymphgefässen der Wand und reichten fast bis zum Epithel heran. Nur an einer einzigen Stelle eines Pfortaderastes konnte Vogel eine ähnliche Injektion der Wand mit Geschwulstzellen auffinden. Aber selbst hier war das injizierte Gefäss von den Vasa vasorum nicht abzugrenzen. Ich habe in einem Falle von sekundärem Lungsarkom, welches sich als „Lymphgefässsarkom“ anatomisch darstellte, besonders auf die Veränderungen der Blutgefässwand geachtet. Fast durchgehends bestand allein eine perivaskuläre Injektion derselben, nur vereinzelt fand sich an den Venen eine Endophlebitis sarcomatosa.

Einer Kommunikation des Blutgefässlumens mit Lymphspalten der Wand stehen endlich die bekannten pathologischen Erfahrungen entgegen, dass völlige Ausfüllungen von Blutgefässen mit Geschwulstzellen bei intakter Wand bestehen können.

Demgemäss lehrt die pathologische Anatomie in Uebereinstimmung mit der normalen Histologie, dass die Blutgefässwand Lymphkapillaren nicht besitzt. Bösartige Neubildungen können also weder in das Gefässlumen noch in die Gefässwand durch Lymphkapillaren gelangen.

Es verbleibt somit die Annahme, dass Geschwulstzellen an die Blutgefässe durch eine „Kontaktinfektion“, oder durch die Vasa vasorum gelangen. In Fällen, in denen ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen Krebsherd und Gefässkrebs besteht, bietet die Deutung des histologischen Bildes keine Schwierigkeiten. Dies ist aber die Regel nicht. Im Gegenteil, die tägliche klinische Erfahrung lehrt sogar, dass trotz engerer Verwachsung grösserer Gefässe mit Carcinomknoten verhältnismässig selten ein direkter Zusammenhang zwischen Beiden besteht. Ich darf hierbei an den alten Ausspruch Virchow's erinnern, dass die Arterien geradezu als „Isolatoren pathologischer Prozesse“ wirken können. Aber selbst von den Venen erfährt der Chirurg häufig genug, dass er dieselben in ihrer Kontinuität häufig erhalten kann, trotzdem dass sie in Geschwulstknoten eingemauert ist. Gelegentlich kommt es zu einem direkten Uebergreifen der bösartigen Neubildung auf die Gefässwand, aber die

Regel ist es nicht. Das Gesagte trifft auch mutatis mutandis für histologische Verhältnisse zu. Am häufigsten entdeckt man übrigens das Venencarcinom in mikroskopischen Schnitten, ohne dass eine direkte Verbindung desselben mit dem Carcinom des umgebenden Gewebes besteht. Die Annahme der „Kontaktinfektion“ schafft übrigens auch keine Erklärung dafür, warum die Arterienerkrankung so sehr viel seltener als die Venenerkrankung in die Erscheinung tritt und warum, wenn eine Arterienerkrankung vorhanden ist, sie in der Regel als eine „Periarteriitis“ auftritt, während an der Vene sie sich als eine Endophlebitis carcinomatosa darstellt. Alle diese Erscheinungen werden aber unserem Verständnis näher gerückt, wenn wir die Verteilung der Vasa vasorum in der Gefässwand genauer berücksichtigen und ihnen für die Verbreitung der bösartigen Neubildung auf die Gefässwand eine Bedeutung zumessen. Hierüber besitzen wir eine sorgfältige Arbeit von Plotnikow, einem Schüler Thoma's, der die einschlägige Litteratur genauer berücksichtigt hat. Ich begnüge mich mit der Angabe seiner wichtigsten Untersuchungsergebnisse.

An allen Blutgefässen finden sich Vasa vasorum und zwar in zwei Schichten, einer oberflächlichen, die aus kleinen Arterien- und Venenstämmchen und einer tiefen, die sich aus Kapillaren zusammensetzt. In grösseren Arterien (Aorta, iliaca) reichen die Vasa vasorum nur bis an die Grenze zwischen äusserem und mittlerem Drittel der Media, in kleineren (femoralis, brachialis, radialis) fehlen der Media und Intima Ernährungsgefässe vollständig. Nur wenn pathologische Wucherungsvorgänge an der Intima der Arterien vorhanden sind, reichen die Ernährungsgefässe in tiefere Bezirke der Media und zwar entspricht die Ausbreitung derselben genau dem Umfange des endarteriitischen Prozesses. Für die Venen hat jedoch Plotnikow, ebenso wie Retterer, Robin und Ebstein den Nachweis führen können, dass ihre Ernährungsgefässe die Media durchsetzen und nicht selten bis in die Längsmuskelschicht der Intima reichen, so dass Kapillarschlingen der Vasa vasorum unmittelbar unterhalb des Endothels anzutreffen sind. Sehr wichtig ist endlich folgende Beobachtung von Plotnikow: „Es gilt wohl für die Venen, wie für die Arterien, wie es scheint, dasselbe Prinzip, dass nämlich die Vasa vasorum nicht direkt mit dem Lumen des Gefässstammes, in dessen Wandung sie sich ver-

zweigen, in Zusammenhang stehen, sondern dass sie erst durch die Vermittlung mittelstarker und kleinerer Blutbahnen aus den grossen Gefässstämmen sich entwickeln“. An keinem einzigen der ca. 2400 Venenschnitte, welche Plotnikow untersuchte, konnte er die venösen Zweige der Vasa nutritia in das Lumen der von ihnen versorgten Venen einmünden sehen.

Berücksichtigt man diese Verteilung der Vasa vasorum, die an Arterien im Wesentlichen sich auf die Adventitia beschränken, an Venen bis zum Endothel reichen können, so kann man nicht umhin, ihr für die Erscheinung eine Bedeutung zuzumessen, dass die carcinomatöse Arterienerkrankung eine periarteriitische, die Venenerkrankung eine endophrlebitische im Anfang darstellt (cf. Orth).

Die Veränderungen an den Vasa vasorum bei proliferierenden Zuständen der „Intima“ erklären auch die Thatsache, dass häufig kontinuierliche Geschwulststränge die peri- und intravaskulären Carcinommassen vereinigen, nachdem eine totale krebsige Degeneration der Arterienwand mit Geschwulstthrombose eingetreten ist. Die Anordnung der Vasa vasorum hat für die uns beschäftigende Frage noch eine andere Bedeutung. Da die Vasa nutritia venöser Natur nicht in das Lumen derjenigen Venen münden, aus deren Wand sie das Kapillarblut sammeln, so ereignet es sich sicherlich häufig, dass Vasa vasorum, die an der carcinomatösen Wanderkrankung der Stammvenen teilnehmen, Geschwulstzellen in das offene Lumen desjenigen Gefässes abführen, in welches sie schliesslich einmünden. Der umgekehrte Weg ist natürlich ebenfalls offen.

Ich muss den stringenten Beweis für meine Auffassung, dass häufig Geschwulstzellen in die Blutgefässwand durch Blutgefässe verschleppt werden, schuldig bleiben, da ich nur selten die Gelegenheit hatte, Wandveränderungen carcinomatöser oder sarkomatöser Natur an grossen Gefässstämmen zu untersuchen, an denen die Vasa vasorum eine besondere elastische Hülle besitzen. Nur in zwei Fällen gelang mir ein solcher Nachweis. In dem einen, oben citierten Falle, in dem ein Mammacarcinom die Wand der Art. axillaris ergriffen hatte, ohne das Lumen zu erreichen, fand ich in der Adventitia derselben kleine, mit elastischen Ringfasern ausgestattete Gefässstättchen, welche mit Carcinomzellen angefüllt waren. Das Gleiche habe ich an einem grossen Pfortaderast gesehen, welcher einem sekundären Krebsknoten der Leber angrenzte. Das Lumen des Pfortaderastes war erhalten geblieben, seine Wand zeigte an

mehreren Stellen Gefässe, welche von Carcinomzellen erfüllt waren ¹⁾. An den kleineren Gefässen ist der Zerstörungsprozess an der Wand meistens so fortgeschritten, dass die zarten Ernährungsgefässe völlig in die Neubildung aufgehen, ohne Spuren ihres früheren Bestandes zu hinterlassen.

Inwiefern jene eigentümlichen Venenveränderungen, die sich durch Rundzellenanhäufungen in den Venen auszeichnen, ihre Entstehung den Ernährungsgefässen verdanken, muss ich dahingestellt lassen. Auch sie gesellen sich zu einer Endophlebitis, fehlen dagegen an den Arterien völlig. Sie scheinen dem Einwuchern des Carcinomes in die Venenwand die Wege zu ebnen. Es ist für eine derartige Auffassung sicherlich nicht bedeutungslos, dass auch sonst, wenn die Widerstandsfähigkeit der Venenwand geschwächt oder wenn ihre Spannungsverhältnisse sich geändert haben, Rundzellenanhäufungen in denselben sich einstellen neben Wucherungen der Vasa vasorum. Ich erinnere u. a. nur an die Untersuchungen von Ebstein, der in ektatischen Venen solche Rundzelleninfiltrate der Venenwand beschreibt, weiter an die von Senftleben, Baumgarten, Beneke u. A., welche bei der Organisation des Thrombus in unterbundenen Venen und an Amputationsstümpfen ähnliche Verhältnisse angetroffen haben.

Der Mangel an Lymphgefässen in der Blutgefässwand, die grosse Uebereinstimmung, welche die Ausbreitung maligner Tumoren auf die Blutgefässe mit der Anordnung der Ernährungsgefässe in letzteren zeigt, machen es zum mindesten sehr wahrscheinlich, dass der Blutstrom der Gefässwand die Geschwulstzellen zuträgt. Hiermit ist aber allein die Frage beantwortet, wie die Infektion der Blutgefässwand erfolgt, es bedarf noch der Erörterung die viel wichtigere Frage, w a r u m bösartige Neubildungen so häufig neben den Lymphgefässen auch die Blutgefässe speziell die Venen befallen.

In erster Linie erwähne ich, dass nach dem übereinstimmenden Urteil der zahlreichen Autoren, welche z. B. das Carcinom in seinen ersten Stadien zu untersuchen Gelegenheit hatten, der reaktiven Wucherung des Bindegewebes, der Bildung eines „embryonalen Gefässkeimgewebes“ (Ribbert) neben der Epithelwucherung eine grosse Bedeutung für die Genese der malignen Neubildung zuzumessen ist. Bekanntlich baut sich auf diese Vorgänge im Bindegewebe die von Ribbert aufgestellte Theorie über die Bildung des Carcinoms. Aber nicht allein die neugebildeten, auch

1) Cf. Vogel l. c.

die präformierten Gefässe, besonders die Venen zeigen sich bereits im Anfangsstadium des Carcinoms stark erweitert.

Besonders wertvolle Angaben hierüber verdanken wir Klebs und Zahn, die in beginnenden Kehlkopfs- und Uteruscarcinomen das Verhalten der Blutgefässe genauer berücksichtigt und bildlich dargestellt haben. Da häufig die erweiterten Blutgefässe in der Zone der kleinzelligen Infiltration sich befinden, hat man auch vielfach von einer entzündlichen Alteration der Gefässe in malignen Tumoren gesprochen. Ausser auf die Neubildung und Erweiterung der Gefässe möchte ich noch auf die besondere Art ihrer Verästelung Nachdruck legen, die in so meisterhafter Weise von Thiersch an Injektionspräparaten zur Anschauung gebracht ist. Ich beschränke mich auf die Wiedergabe der erschöpfenden Beschreibung, welche Thiersch zu den auf Tafel VIII seines Atlas dargestellten Injektionspräparaten giebt: „Das gefässhaltige Stroma besteht aus unreifem Bindegewebe mit reicher Kernwucherung und üppiger Gefässneubildung.... In den warzigen Auswüchsen des Stromas ist die Schlingenbildung eine ungemein reiche und komplizierte. Als allgemeiner Charakter kann bezeichnet werden, dass die Stammgefässe der Papillen drei- bis viermal so weit sind, als bei gewöhnlichen Cutispapillen und dass sie sich äusserst rasch in eine grosse Zahl der feinsten Kapillaren auflösen.... Auch die kolossalsten und verworrensten Schlingengebilde haben ihren Abfluss durch eine Stammvene, wenigstens bemerkt man überall im Stiel oder der Basis der Papillen mindestens zwei Stammgefässe..... In dem anstossenden Teile der Cutis, deren Papillen, wie gesagt, bedeutend vergrössert sind, sind die Venen, welche der horizontalen Gefässlage angehören, ungemein erweitert und wo viele solche Venen nur durch schmale Septa getrennt neben einander liegen, bekommt der Durchschnitt ein wirklich kavernöses Aussehen. Die Arterien, auch die kleinsten, findet man überall mit mehr verdickter Intima und hypertrophischer zum Teil verfetteter Muskellage“. Thiersch hat auch sonst an Injektionspräparaten gefunden, dass „Gefässe starken Kalibers rasch zu kapillären Durchmesser abfallen“, dass also „starke Stammgefässe jäh sich in Kapillare auflösen“.

Beachtet man diese prägnante Schilderung Thiersch's genau, so findet man darin sämtliche Momente erwähnt, die es erklären, warum an Blutgefässen bei Carcinomen spezifische Wanderkrankungen so häufig zu verzeichnen sind.

Schon der arterielle Zufluss ist sehr häufig durch Verdickung und Unnachgiebigkeit der Arterienwand beeinträchtigt. Nun gelangt das Blut in erweiterte Gefässe, die rasch sich in ein Gewirr von feinsten Kapillaren auflösen. Diese münden endlich ziemlich unvermittelt in stark erweiterte Stammvenen. Vergleichen wir diese Gefässanordnung mit derjenigen im Knochenmark, wie sie Langer beschrieben hat, so finden wir zwischen beiden eine grosse Uebereinstimmung. Ich habe bereits oben erwähnt, in welcher Weise v. Recklinghausen die Gefässverzweigung im Knochenmark für das Wachstum des Knochenkrebses entlang den venösen Gefässen verantwortlich macht. Der Blutstrom erfährt beim Uebergange aus der Kapillarität in die weiten Venen eine beträchtliche Verlangsamung, die zum völligen Stillstand sich steigern kann. Carcinomzellen, die in die Kapillaren eingedrungen sind, bleiben an der Venenwand liegen und können von hier die Venenwand durchwachsen oder der Vene entlang wuchern. Demgemäss möchte ich vermuten, dass es die feineren und feinsten Blutgefässe sind, welche zuerst der bösartigen Neubildung verfallen. Von ihnen aus gelangen die Geschwulstzellen in die grösseren Venen und schliesslich auch in den allgemeinen Kreislauf.

II.

Wenn die im ersten Abschnitte geschilderten Befunde an den Blutgefässen im Gebiete der primären Geschwulst als charakteristisch für die bösartige Neubildung gelten sollten, so mussten sie auch für metastatische Tumoren erwiesen werden. In erster Linie musste ihr Verhalten in Lymphdrüsenmetastasen untersucht werden. Ueber die Entstehung und Entwicklung sekundärer Lymphdrüsen Geschwülste besitzen wir bereits eine umfängliche und den Gegenstand zum Teil erschöpfende Litteratur. Es ist hier nicht der Ort, auf die mannigfachen Befunde an Lymphdrüsencarcinomen einzugehen, die für und wider die Transplantationshypothese von Thiersch-Waldeyer beschrieben worden sind. Ganz besonders muss ich es mir versagen, bei dieser Gelegenheit in eine kritische Erörterung der beiden grossen Arbeiten von Gussenbauer über die Genese sekundärer Lymphdrüsen Geschwülste einzutreten. Bekanntlich hat Gussenbauer speziell für die Entwicklung der Carcinome in Lymphdrüsen korpuskuläre Elemente verantwortlich gemacht, die als „befruchtende Keime“ aus den primären Geschwülsten stammend eine Transformation von Lymph-, Reticulum-, Endothel- und glatten Muskelzellen zu Carcinomzellen, selbst Cylinderzellen bewirken sollten.

Eine Bestätigung dieser Angaben ist von keinem der neueren Autoren erfolgt. Seit dem Erscheinen der Arbeiten von Gussenbauer sind unsere Kenntnisse über die anatomische Struktur und die Physiologie der Lymphdrüsen so erweitert worden, dass vieles, was in den älteren Arbeiten als pathologisch gedeutet worden ist, heutzutage als normal gilt. Ich erwähne allein die von Flemming entdeckten „Keimcentren“. Solche sind auch von Gussenbauer als pathologische Zustände der Lymphdrüse gedeutet worden. Man vergleiche hierzu, was Gussenbauer als das erste Stadium des Lymphdrüsencarcinoms beschreibt und abbildet. Entscheidend für die ganze Frage nach der transformativen Wucherung von Bindegewebs- zu Carcinomzellen sind weiterhin unsere fortgeschrittenen Kenntnisse über die indirekte Kernteilung geworden. Unter normalen Verhältnissen spielt sich diese bekanntlich meistens in den „Keimcentren“ ab, bei carcinomatöser Erkrankung der Lymphdrüsen treffen wir sie im wesentlichen an den eingeschleppten Carcinomzellen an. Sehr genaue Angaben hierüber befinden sich in den Arbeiten von Zehnder und Petrick.

Endlich ist zu erwähnen, dass erst neuerdings die Arbeiten von Flemming u. A. uns völligen Aufschluss darüber gebracht haben, wie Lymph- und Blutgefäße sich an den einzelnen Abschnitten der Lymphdrüse verteilen. Bekanntlich bilden die Lymphgefäße in den Lymphdrüsen ein „Wundernetz“ derart, dass die in der Rinde der Drüse befindlichen Lymphsinus, welche die Follikel umspülen, im Gebiete des Drüsenmarkes zu Kapillaren sich auflösen und hier wieder zu den abführenden Gefäßen, den Vasa afferentia, sich vereinigen. Lymphgefäße umgeben die Keimstätten der Lymphocyten, die Rindenfollikel und die Markstränge, dringen aber in ihre Substanz nicht ein. Anders die Blutgefäße. Ich sehe zunächst von jenen ab, die von der Oberfläche der Drüse eintreten und im System des Trabekelwerkes sich verästeln. Im wesentlichen wird die Lymphdrüse von einer Arterie gespeist, welche am Hilus der Drüse eintritt, in mehrere Aeste sich spaltet, die Lymphsinus durchsetzt und im Gebiete der Markstränge und Rindenfollikel sich in Kapillare auflöst. Aus diesem Kapillarsystem sammeln die am Hilus austretenden Venen das Blut der Lymphdrüse.

Die Kenntnis dieser räumlichen Trennung von Lymph- und Blutkapillaren in der Lymphdrüse ist für das Verständnis der Ausbreitung sekundärer Lymphdrüsengeschwülste

von grosser Bedeutung. Gussenbauer hat z. B. als ein Argument gegen die Transplantationshypothese die Thatsache hervorgehoben, dass so selten in den Vasa afferentia Carcinomzellen gefunden werden und dass in den ersten Stadien des sekundären Lymphdrüsencarcinoms die ersten Veränderungen häufiger im Mark als in der Rinde angetroffen werden. Er selbst hat zwar in vereinzelt Fällen die Vasa afferentia mit Carcinomzellen angefüllt getroffen, ein Befund, der übrigens in neuerer Zeit wiederholt von Orth, Heidenhain, Zehnder, Petrick und, wie ich hinzufügen möchte, auch von mir erhoben worden ist. Orth hat es in seinem Lehrbuch geradezu als charakteristisch für das beginnende Lymphdrüsencarcinom hingestellt, dass zunächst die „Randsinus“ mit Krebszellen sich erfüllt zeigen. Hier geschieht also die erste Ablagerung von Carcinomzellen. Aber auch das weitere Wachstum des Carcinoms in der Lymphdrüse muss als eine wichtige Stütze für die Transplantationshypothese gelten.

Von den Randsinus aus wachsen die Geschwulstzellen entlang den Lymphgefässen und bleiben in den Kapillaren des „Wundernetzes,“ also im Mark stecken. Ja zuweilen passieren die eingeschleppten Geschwulstzellen die Randsinus und werden erst in den Lymphkapillaren des Markes aufgehalten. Daher die früheren Angaben von Billroth, Bozzolo, Gussenbauer u. A., dass das Lymphdrüsencarcinom häufig im Mark der Drüse seinen Anfang nimmt und erst sekundär gegen die Rinde vorwächst. Alle neueren Autoren sind darin einig, dass zunächst Follikel und Markstränge von den Carcinomwucherungen frei bleiben. Gussenbauer hat hiervon eine abweichende Darstellung gegeben; er selbst hat aber an einer Stelle seiner Arbeit erwähnt, dass vereinzelte Follikel als „Inseln“ in der Mitte von Carcinomherden sich erhalten können. Auch an kleinen Drüsen habe ich wiederholt beobachten können, wie von den „Randsinus“ aus eine kontinuierliche Wucherung des Carcinoms entlang den Lymphgefässen nach dem Mark zu stattfindet, ohne dass die angrenzenden Follikel oder Markstränge von Carcinomzellen durchwachsen werden. Sie besitzen eben keine Lymphgefässe, bleiben daher verschont, so lange das Carcinom sich lediglich auf dem Lymphwege fortpflanzt. Durch die zunehmende Wucherung des Carcinoms im Gebiete der Lymphgefässe können Follikel und Markstränge schliesslich der Druckatrophie verfallen, oder aber es kann eine sekundäre Infektion derselben durch einen retrograden

Transport von Geschwulstzellen entlang der Blutbahn erfolgen. Sobald nämlich eine stärkere Ausbreitung des Carcinoms im Drüsenmark eintritt, finden sich auch an den Blutgefässen, speziell den Venen, die oben ausführlich dargelegten carcinomatösen Veränderungen.

Bei einem direkten Einbruch von Geschwulstzellen in die offene Venenbahn, genügen schon geringfügige Stromschwankungen, die zu einer Umkehr des Blutstromes führen, um Carcinomzellen in das Gebiet der Blutkapillaren also in die Follikel und Markstränge zu schleudern. Sehr häufig kann man an Lymphdrüsen beobachten, dass, wenn die carcinomatöse Wucherung die Randschicht der „Keimcentren“ erreicht hat, von hier aus Zellzüge dem Verlaufe der Kapillaren entsprechend in das Innere der „Keimcentren“ vordringen. Auch in den „Keimcentren“ der Lymphdrüse kann man bei sekundären Lymphdrüsencarcinomen Verstopfungen von Kapillaren durch Geschwulstzellen beobachten, wie sie von Schüppel für die Leberkapillaren bei sekundären Lebertumoren und wie sie so vortrefflich von Fuchs für die Kapillaren der Choroidea bei melanotischen Aderhautsarkomen (Tafel II) abgebildet worden sind. In einem meiner Fälle von sekundärem Lymphdrüsencarcinom, in welchem sehr grosse Plattenepithelien in die Lymphdrüse eingedrungen waren, konnte man die mannigfachen Gestaltsveränderungen, die die verstopfte Kapillare durch Plattenzellen erlitten hatte, verfolgen. Die endotheliale Wand war ausgebuchtet, und stark komprimierte rote Blutkörperchen drängten sich noch zwischen Epithel- und Endothelzellen durch.

Bleibt ein retrograder Transport von Geschwulstzellen aus, dann erhalten sich die Follikel der Rinde mit ihren Keimcentren lange Zeit und die weitere Entwicklung des Carcinoms geschieht nach dem Hilus zu, entlang den Vasa efferentia und den Venenstämmchen. Solche „Venencarcinome“ in Lymphdrüsen sind fast von allen neueren Autoren erwähnt worden. Abgesehen von Zehnder und Petrick nenne ich Joerß, der unter Leitung von Heidenhain in einem Falle von Lymphdrüsencarcinom an mehreren Venen und sogar einer Arterie derselben Drüse carcinomatöse Veränderungen gefunden hat. Auf Grund meiner Erfahrungen, die sich auf die Untersuchung zahlreicher sekundärer Lymphdrüsengeschwülste beziehen, möchte ich erklären, dass in allen Fällen ausgedehnter carcinomatöser und sarkomatöser Lymphdrüsenerkrankung die Venen an der Neubildung teilnehmen. Desgleichen lässt sich in einer grossen An-

zahl von Fällen an gut fixierten Präparaten (Sublimat) die Verbreitung des Carcinoms durch Blutkapillare in den Follikeln und Marksträngen verfolgen. Am häufigsten sieht man die Venenerkrankung im Gebiete des Drüsenmarks und am Hilus, aber zuweilen auch in den Kapselvenen, besonders wenn zugleich eine starke Injektion der Randsinus mit Geschwulstzellen vorliegt. Das Studium dieser Gefässveränderungen an den Lymphdrüsen wird durch die Anwendung der spezifischen Färbungsmethode ganz wesentlich erleichtert.

Nach dem Gesagten muss gerade die Verbreitung von Geschwulstzellen innerhalb der Lymphdrüse als eine gewichtige Stütze für die Transplantationshypothese gelten. Dieselben Vorgänge, die für die Entstehung allgemeiner Metastasen Geltung haben, spielen sich in der Lymphdrüse gleichsam im kleinen ab. Hier sehen wir zunächst den Eintritt von Geschwulstzellen mit den Lymphgefässen, den Uebergang derselben in die Blutgefässe, schliesslich den direkten und den retrograden Transport innerhalb der letzteren. Es will mir scheinen, als ob die Blutgefässalterationen bei sekundären Lymphdrüsenkarzinomen von Bedeutung sind für die Verbreitung des Carcinoms in benachbarte Lymphdrüsen und in entfernte Organe. Leider habe ich bisher keine Untersuchungen darüber anstellen können, wie weit von der Lymphdrüse entfernt die Blutgefässerkrankung zu verfolgen ist. Solche Untersuchungen sind im übrigen von Heidenhain und auf seine Veranlassung von Joerss gemacht worden. Dieselben haben ergeben, dass im Achselfett die die benachbarten Lymphdrüsen verbindenden Lymphgefässe von Carcinomzellen frei sein können, trotzdem die Drüsen selbst eine diffus ausgebreitete Carcinose zeigen. Andere Resultate haben Heidenhain und Orth zu verzeichnen bei der Untersuchung von sekundären Lymphdrüsenkarzinomen am Hals nach Unterlippenkrebs. Wie leicht verständlich sind derartige Untersuchungen sehr mühevoll und negative Resultate haben bei dem Reichtum an Lymphgefässen keine ausschlaggebende Bedeutung. Wir werden späterhin die Erscheinung zu besprechen haben, wie ein System von Blutkapillaren dem weiteren Vordringen der bösartigen Neubildung auf dem Blutwege eine Grenze setzt. Trifft dies für die Blutgefässe zu, so müssen die gleichen Verhältnisse für das Lymphgefässsystem Geltung beanspruchen.

Der Uebergang des Carcinoms auf die Venen innerhalb der

Lymphdrüsen wird durch die gleichen Momente begünstigt, die oben ausführlich für primäre Geschwülste dargelegt worden sind. Alle Autoren erwähnen übereinstimmend, dass die Blutgefässe, speziell die Venen, in sekundären Lymphdrüsencarcinomen stark erweitert sind. Die genauen Angaben von Gussenbauer, Petrick und Zehnder lassen aber gleichzeitig erkennen, dass sämtliche Zellelemente der Gefässwand (vor allem Endothel und Muskelzellen) in lebhafter Wucherung sich befinden. Diese Proliferationserscheinungen an den Gefässen können derartig prävalieren, dass Gussenbauer sie zur Stütze seiner Hypothese von der Transformation präformierter Elemente der Lymphdrüse zu Geschwulstzellen verwertet hat, allein nach dem übereinstimmenden Urteil aller neueren Autoren mit Unrecht. Ich begnüge mich allein mit einer Darlegung der am Gefässendothel zu beobachtenden Veränderungen. Für das Endothel speziell kann von einer „epithelialen Umwandlung“ wohl keine Rede sein, seitdem erwiesen ist, dass z. B. in Lymphgefässen, welche von Carcinomzellen erfüllt sind, die Endothelzellen erhalten bleiben können. Diesbezügliche Angaben finden wir schon bei Waldeyer, später bei Heidenhain, Thormählen, Vogel, Petrick u. A. verzeichnet.

Heidenhain hat uns aber die Bedingungen kennen gelehrt, unter denen das Endothel schliesslich zerstört wird. Ich verweise auf die seiner Arbeit beigegebenen Fig. 3 und 4. Es will mir nach allen den bisher an Lymph- und Blutgefässen gesammelten Erfahrungen scheinen, als ob das Endothel der Carcinomzelle gegenüber eine grosse Resistenz zeigt. An grösseren Gefässen sahen wir von den zelligen Elementen der Gefässwand bei carcinomatöser Degeneration derselben zuletzt die Endothelzellen verschwinden. Wie häufig trifft man Kapillare, nur aus Endothelzellen zusammengesetzt zwischen Carcinomherden verlaufen, ohne dass in ihnen die Cirkulation eine Unterbrechung erfahren hätte? Wenn jedoch ein Carcinom innerhalb von Blut- oder Lymphgefässen wächst und hierbei Widerstände etwa durch Thrombosen antrifft, so geht schliesslich aus dem Kampf zwischen der Carcinom- und Endothelzelle die erstere als Siegerin hervor. An cirkumskripter Stelle wird das Endothel durchbrochen, das Carcinom wächst aus dem Gefässlumen hervor. Die indirekte Kernteilung der Carcinomzelle, der Schwund der Endothelzelle beweisen zur Genüge, dass eine Degeneration und keine Transformation der Endothelzelle erfolgt.

So beobachten wir auch in der Lymphdrüse schliesslich, wenn

die Carcinomzellen durch Lymph- und Blutbahnen allgemein in die Drüsensubstanz verteilt sind, dass ein völliger Untergang sämtlicher Zellelemente der Drüse eintritt. Das Stroma des Carcinoms wird von den Trabekeln und dem Reticulum geliefert.

Nur vorübergehend möchte ich bemerken, dass man an langsam wachsenden grosszelligen Carcinomen die einzelnen Phasen des sekundären Lymphdrüsencarcinoms am besten verfolgen kann. Bei ihnen kann man auch zuweilen sehr lebhaft Wucherungen des Bindegewebsgerüsts erkennen. Ich besitze Präparate von Lymphdrüsenmetastasen, in denen die jungen Spindelzellen des proliferierenden Bindegewebes so zahlreich sind, dass die Carcinomzellen wie in jungem Keimgewebe eingebettet zu sein scheinen.

Auch die allgemeinen Metastasen maligner Tumoren sind bezüglich der in ihnen nachweisbaren Gefässveränderungen wiederholt der Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen. Aus der grossen Reihe derselben möchte ich mich beschränken auf eine kurze Mitteilung über Metastasen in der Lunge und Niere. Sowohl für die Leber- als für die Knochenmetastasen existieren bereits so erschöpfende Angaben über die Ausbreitung der Neubildung innerhalb der Blutgefässe, speziell der Venen, dass ich denselben nichts Wesentliches hinzuzufügen habe. Schon wiederholt habe ich der Arbeit v. Recklinghausen's gedacht, der bei Knochenmetastasen von Carcinomen die kontinuierliche Wucherung des Carcinoms entlang den Venen des Knochenmarkes hat verfolgen können. Ähnliche Beziehungen zwischen Carcinomwucherung und Gefässen hat Sasse in einem Fall disseminierter Knochencarcinome nach Prostatacarcinom neuerdings aufgedeckt. Auch in seinem Falle scheint die Blutinfektion mit Umgehung des Lymphgefässsystems am Ort der primären Geschwulstentwicklung eingetreten zu sein. In Uebereinstimmung mit Sasse haben auch wir in dem oben erwähnten Fall von Knochencarcinom nach Blasenkrebs die Entwicklung der Metastase in der gefässreichen Spongiosa des Tibiakopfes angetroffen ¹⁾.

Die Beteiligung der Pfortader, der Lebervenen und Leberkapillaren bei metastatischen Carcinomen und Sarkomen der Leber ist schon so häufig dargestellt worden, dass ich mich begnügen kann mit einem Hinweis auf die Arbeiten von Cruveilhier, Carswell, Virchow, Spaeth, Müller, Schüppel, Hauser,

1) Die mikroskopische Untersuchung dieses Falles, welche von Herrn Westerkamp gemacht worden ist, wird demnächst in seiner Dissertation mitgeteilt werden.

Weigert u. A. Es ist aber eine merkwürdige Erscheinung, dass neben Lebermetastasen, die durch eine embolische Verstopfung von Pfortaderästen nach Unterleibstumoren entstanden sind, anderweitige Metastasen fehlen. Aus diesem Grunde hat Weigert der Leber nicht allein für tuberkulöse, sondern auch für carcinomatöse Prozesse die Rolle eines dichten Filters zwischen dem Gebiete der Pfortader und der Vena cava inferior zugeschrieben¹⁾. Eine vorzügliche Illustration erfährt diese Ansicht durch die interessante histologische Schilderung, die Schüppel von einem infiltrierenden Lebercarcinom gegeben hat, welches durch eine Embolie der feinsten Pfortaderästchen eine diffuse Ausbreitung in der Leber erlangt hatte. Die Pfortaderkapillaren, die mit Geschwulstzellen vollgepropft waren, hatten die Leberzellenbälkchen zum Schwunde gebracht, dessen ungeachtet blieben die Centralvenen leer; in ihrer Wandung zeigten sie sich verdickt und enger als gewöhnlich (S. 396). Nicht minder lehrreich ist der von Spaeth mitgeteilte Fall von sekundärem Carcinom im Pfortadergebiet nach primärem Magencarcinom. Hier hatte das Carcinom die Pfortader mit ihren feinsten Verzweigungen völlig angefüllt, desgleichen die zum Pfortadersystem gehörigen grossen Venen des Magens, der Milz, des Mesenteriums und Mesocolon; Lebervenen und Vena cava wurden leer gefunden, Körpermetastasen ausser der Lebermetastase fehlten.

In der bereits citierten Dissertation von Müller wird auf Grund einer ausgedehnten statistischen Untersuchung die bemerkenswerte Thatsache festgelegt, dass Carcinome, welche eine hohe Prozentziffer für Lebermetastasen (auf dem Wege der Pfortader entstanden) haben, für Lungenmetastasen eine niedere Ziffer zeigen (S. 35). Müller folgert hieraus, dass ein Kapillarsystem das nächstfolgende vor Metastasen schützt. Dieser Schutz besteht eben in der Leber darin, dass das sekundäre Carcinom der Pfortader zu seiner Entwicklung in dem dichten Netz der weiten Kapillaren, in den zahlreichen Aesten der Pfortader und den ihr zugehörigen Venenstämmen einen grossen Spielraum besitzt. Eher wuchert das Carcinom retrograd in die Wurzeln der Pfortader hinein, als dass es den Widerstand der Kapillaren überwindet. Diese retrograde Wucherung wird weder an der Pfortader, noch an ihren Wurzeln durch Klappen aufgehalten. Dieses rein mechanische Moment — sit venia verbo — drückt sich auch darin aus, dass häufig solche Carcinomthromben

1) Cf Kantorowicz. S. 818.

keine oder nur geringfügige Verbindungen mit der Venenwand eingehen; die Venenwand selbst kann völlig intakt bleiben ¹⁾ und die Thromben lassen sich leicht aus den verstopften Venen ausspülen. Dementsprechend ist es ganz verständlich, dass die den interlobulären Venen benachbarten Gebilde, wie z. B. die Gallengänge, in solchen Fällen verschont bleiben.

Sehr lehrreich ist nun der Vergleich zwischen solchen sekundären Lebercarcinomen und den primären Krebsen der Leber. Bekanntlich machen die letzteren Metastasen in der Leber selbst durch Einbruch in das Pfortadersystem ²⁾, sie machen aber, wie Müller an seinem Material feststellen konnte, in 66,6% der Fälle auch Lungenmetastasen. Inwiefern diese an Lebertumoren nachweisbaren Gefässveränderungen meine obigen Aussagen, die Beteiligung der Venen am carcinomatösen Prozess betreffend, bestätigen, bedarf wohl kaum der weiteren Ausführung.

Der relative Schutz den ein Kapillarsystem gegen das weitere Vordringen von Carcinomzellen auf dem Blutwege gewährt, wird auf das deutlichste durch das sekundäre Nierencarcinom erwiesen. Ich berücksichtige nur solche Nierenmetastasen, die durch embolische Verstopfung von Arterienästchen entstehen. Entwickelt sich eine Nierenmetastase aus einer solchen Geschwulstembolie, so kann die Neubildung einen grösseren Umfang bekommen, ohne dass die Geschwulstzellen überhaupt in die Kapillaren eindringen. Der Grund hierfür ist wieder in rein mechanischen Verhältnissen gegeben. Die grossen Carcinomzellen z. B., wenn sie die Nierenrinde erreichen, bleiben meistens in dem Vas afferens der Glomeruli stecken; sie gelangen in den Glomerulus gar nicht hinein. Aus diesem Grunde findet man in sekundären Nierencarcinomen der Rinde so häufig von dem untergegangenen Nierenparenchym allein die Glomeruli erhalten. Das Kapsel epithel derselben erhält sich lange Zeit, desgleichen bleiben die Kerne an den Gefässkapillaren lange kenntlich. Schliesslich kann eine bindegewebige Rückbildung des Glomerulus erfolgen, ohne dass der Glomerulus überhaupt an dem carcinomatösen Prozess teilgenommen hätte. Letzteres erfolgt nur dann, wenn Carcinomzellen die Vasa afferentia passieren und in den Glomerulus hinein gelangen.

Auch dann noch kann der carcinomatöse Prozess zunächst

1) Cf. Hauser l. c.

2) Cf. Weigert. Virchow's Archiv. Bd. 67.

sich auf die befallene Schlinge beschränken. Ich habe sehr häufig derartige Glomeruli in sekundären Nierencarcinomen vorgefunden, in denen vereinzelte Gefässschlingen eine Carcinomentwicklung in ihrem Inneren zeigten, während die benachbarten in der gleichen Glomeruluskapsel befindlichen unverändert waren, oder bindegewebige Involutionerscheinungen darboten. Ähnliche Befunde für das Sarkom finden sich bereits bei Andréé verzeichnet, der eine sorgfältige histologische Untersuchung von Sarkometastasen vorgenommen hat in einem Falle von Sarkom des Beckenzellgewebes, welches zu sarkomatöser Thrombose der Beckenvenen mit multiplen embolischen Infarkten der Milz, Niere, Leber, Lungen etc. geführt hatte. Von den Glomeruli der Nierenmetastasen schreibt Andréé wie folgt (S. 393): „Die Glomeruli zeigen in den betreffenden Partien häufig eine eigentümliche Veränderung. Ihr Umfang ist vergrößert, das Konvolut von Gefässschlingen bildet eine helle, gequollene Masse, welche von spärlichen Netz- und Spindelzellen durchzogen ist, in der man nicht eine einzige Gefässschlinge mehr wahrnimmt; das die Kapsel auskleidende Endothel sehr deutlich sichtbar. Bei einzelnen dieser degenerierten Glomeruli sah ich die Vasa afferentia mit Sarkomzellen verstopft, die sich dann noch mehr oder weniger weit in den Glomerulus vorgedrungen zeigten. Wo die eingedrungenen Zellen in grösserer Zahl vorhanden waren, bildeten die veränderten Gefässschlingen mannigfach verzogene Figuren“.

Die lange Persistenz der Glomeruli in sekundären Nierencarcinomen beruht somit wieder auf rein mechanischen Verhältnissen, wie wir sie schon für die „Keimcentren“ der Lymphdrüsen kennen gelernt haben. Eine Ausbreitung des sekundären Nierencarcinoms entlang der Blutgefässbahn, wie an der Pfortader, kann nicht eintreten, vorausgesetzt, dass die Carcinomzelle der Niere durch die arteriellen Gefässe zugeführt wird. Wie ganz verschieden der Verlauf des Nierencarcinoms sich darstellt, wenn eine retrograde Embolie durch die Venen statt hat, bedarf nach der klassischen Schilderung, die v. Recklinghausen und seine Schüler hiervon gegeben haben, keiner weiteren Erörterung.

In dem ersten Falle, in dem die Nierenmetastase arteriellen Ursprunges ist, wird die Wand des verstopften Gefässes zeitig durchbrochen, wobei häufig ein sekundärer Einbruch des Krebses in die Harnkanälchen und eine Wucherung im Lumen derselben erfolgt¹⁾. Das Epithel solcher Harnkanälchen kann

1) Cf. u. a. Flexner.

wiederum lange Zeit kenntlich bleiben, trotzdem ihr Lumen mit Carcinomzellen erfüllt ist.

Ich habe bereits oben von sekundären Nierencarcinomen erwähnt, dass eine weitere Dissemination von Krebszellen innerhalb der gleichen Niere durch einen Einbruch von Krebszellen in grössere Arterienäste erfolgen kann. Man vergleiche hierzu Taf. XXVIII, Fig. 2.

Es musste auch für die Niere interessant sein, das Verhältnis zwischen primären und sekundären Carcinomen mit Bezug auf Gefässveränderungen zu prüfen. Weigert hat es als eine Eigentümlichkeit der primären Nierencarcinome bezeichnet, dass sie „schwer metastasieren“¹⁾. In dem von ihm mitgeteilten Fall bestanden gleichzeitig Carcinomherde in beiden Nieren, die Weigert in keinen genetischen Zusammenhang zu einander bringen konnte. Ich glaubte anfangs, dass an der Niere besondere Verhältnisse vorlägen, die einen Einbruch von Carcinomzellen in die Venenbahn verhinderten. Nun erwähnt Müller in seiner Statistik unter 3 Carcinomen der Niere 2, die Körpermetastasen machten, wovon eins eine Metastase in die andere Niere veranlasste. Die direkte Beteiligung der Gefässe, sowohl der arteriellen als der venösen, beschreibt u. a. Hildebrand in einem Falle von Nierenbeckencarcinom. Von einer verstopften Vene schreibt Hildebrand: „Sie hat ganz ihren Charakter verloren; ausser der ovalen Richtung der Bindegewebsstränge sieht man nichts, was an eine Gefässwand erinnerte. Das Lumen ist ganz ausgefüllt mit Carcinomhaufen“ u. s. w. Hedenius und Waldenström²⁾ haben weiterhin einen Fall von primärem Nierenbeckencarcinom mitgeteilt, in dem die Neubildung mit Art. und Ven. renalis sich bis auf die Aorta abdominalis und die Vena cava inferior fortsetzten. Körpermetastasen nach Nierencarcinomen werden auch von anderen Autoren erwähnt.

Also auch bei primären Carcinomen und Sarkomen (Hildebrand) der Niere bleibt das Blutgefässsystem von der malignen Neubildung nicht verschont.

In sekundären Lungengeschwülsten haben von jeher die Gefässveränderungen das lebhafteste Interesse erregt. Zunächst beschäftigte man sich mit der Bildung des sekundären Tumors aus dem embolisch verstopften Lungenarterienast. Einer Reihe von Autoren, wie Weber, Zenker, Rieder u. A., ist es geglückt, den

1) Virchow's Archiv. Bd. 67. S. 498.

2) Langenbeck's Archiv. Bd. 48.

3) Cf. Hildebrand. S. 356.

direkten Zusammenhang der Sekundärgeschwulst mit dem vaskularisierten Geschwulstembolus nachzuweisen. Dieser Nachweis gelingt, wie ich kaum besonders zu betonen brauche, sehr leicht mit der von mir verwendeten Färbungsmethode der mikroskopischen Schnitte. André e, sowie R i e d e r haben ferner dargethan, dass die Gefässversorgung des Geschwulstembolus von den gewucherten Vasa vasorum ausgeht. Schon von ihnen aus kann das Carcinom zu den Lungenvenen geschleppt werden. Diese Verschleppung geschieht, wie die ausgiebige Kasuistik beweist, in sekundären Lungengeschwülsten sehr häufig. Zum Teil handelt es sich um einen direkten Durchtritt der im Blute kreisenden Geschwulstzellen durch die weiten Lungenkapillaren, zum Teil um die Fortsetzung einer Kapillarembolie in die kleinen Lungenvenen, zum Teil aber auch um einen sekundären Einbruch in die Lungenvenen unter den bereits genauer geschilderten histologischen Erscheinungen. Ich beschränke mich auf einige Bemerkungen über die letzte Form der Venenerkrankung, die ich in einem Falle von miliarer Carcinose beobachten konnte.

Bei einer Patientin, welche in hiesiger Klinik wegen eines Mammacarcinoms operiert worden ist, stellten sich drei Jahre nach der Operation die klinischen Erscheinungen einer schweren Pleuro-Pneumonie ein, welcher die Patientin bald erlag.

Die Autopsie ergab zunächst, dass an der Operationsstelle, ebensowenig wie in ihrer näheren Umgebung ein Recidiv zur Entwicklung gekommen war. Dagegen fand sich neben multiplen Erweichungsherden im Gehirn eine ausgebreitete Carcinose beider Lungen mit multiplen Metastasen in der Niere und Nebenniere.

Einen etwa haselnussgrossen Herd der Lunge überliess mir Herr Geh. Hofrat Ziegler zur genaueren mikroskopischen Untersuchung. Die Schnitte sind von mir so angefertigt worden, dass ich ein dem Herd anliegendes Gefäss im Längsschnitte traf. Es fanden sich nun die Lungenalveolen mit Carcinomzellen angefüllt; von den Strukturelementen der Alveolenwand waren allein die elastischen Fasern erhalten geblieben, welche den alveolären Bau des Carcinoms gleichsam herstellten. Das vorhin erwähnte grössere Gefäss erwies sich mikroskopisch als eine Vene, von deren Wandelementen gleichfalls nur die elastischen Fasern erhalten geblieben waren. Nirgends konnte ich eine Unterbrechung derselben erkennen. Eigentümlicherweise zeigte sich das Gefäss nur nach der dem Carcinomherd zugekehrten Seite von Carcinomzellen durchwachsen, während die gegenüberliegende von Rundzellen eingeschidet war. Das Lumen der Vene war zum Teil erhalten. Ein Endothel fehlte allenthalben. Dagegen fand sich an Stelle der Intima eine in der Organisation befindliche Fibrinschicht, welche nach dem Gefässlumen zu die jüngsten Stadien der Organisation

darbot. Die Fibrinmassen waren an mehrfachen Stellen von Carcinomherden durchwachsen, die an einer Stelle frei in das Gefässlumen hineinragten. Die genauere Betrachtung der organisierten Fibrinmassen an Präparaten, die nach der Weigert'schen Fibrinfärbemethode behandelt worden waren, liess erkennen, dass sie aus einer schichtweisen Ablagerung von Fibrin- und Carcinomzellen hervorgegangen waren. Neugebildete Kapillaren zeigten sich am zahlreichsten in den elastischen Elementen der Gefässwand benachbarten Fibrinlagen.

Auch sonst ist es mir in Präparaten dieses Falles wiederholt gelungen, Carcinomzellen frei zwischen roten Blutkörperchen innerhalb der Lungenvenen anzutreffen. Ueberhaupt möchte ich erwähnen, dass ich ausnahmslos in allen von mir untersuchten Fällen von sekundären Lungencarcinomen carcinomatöse Veränderungen an den Venen gefunden habe. Vielfach gehörten sie in die Kategorie jener Wandveränderungen, die ich oben als Endophlebitis carcinomatosa beschrieben habe. Gerade an sekundären Lungencarcinomen habe ich den Eindruck gewonnen, dass die Carcinomzellen durch die Vasa nutritia den grösseren Venen zugetragen werden. Ich habe schon betont, dass zur Entscheidung dieser Frage die Untersuchung solcher Lungenmetastasen sich eignet, die auf dem Wege des retrograden Transportes innerhalb der Lymphbahnen bei maligner Degeneration der Bronchialdrüsen am Lungenhilus zu Stande kommen. Solche „Lymphgefässkrebs“ sind ausser von v. Recklinghausen besonders genau von Thormählen und Orth¹⁾ beschrieben worden. In Uebereinstimmung mit v. Recklinghausen erwähnt auch Thormählen, dass in der Regel nur krebsige Infiltrationen der Adventitia an Arterien und Venen besteht, dass Media und Intima von der Neubildung nicht ergriffen werden. Meine Befunde stehen hiermit in vollem Einklang. Nur kommen bei diesen Formen von „Lymphgefässkrebs“ der Lunge, wie Orth und Thormählen erwähnen, besonders häufige endarteriitische und thrombophlebitische Prozesse an Arterien und Venen vor. Die organisierte Venenthrombose, sowie die gewucherte Arterienintima können aber dann Geschwulstelemente enthalten. Züge von langgestreckten Krebszellen durchsetzen die Media und verbinden die extra- und intravaskulär gelegenen Carcinomherde miteinander. Hier also, wo durch die Wucherungsvorgänge an der Intima die Vasa vasorum ihre neugebildeten Kapillarästchen bis in die Intima hineinsenden,

1) Lehrbuch. Bd. I. S. 490. Cf. Abbildung.

finden wir auch beim „Lymphgefäßkrebs“ spezifische Wandveränderungen an den Blutgefäßen, wohl ein sicherer Beweis dafür, dass der Transport der Geschwulstzellen in die Gefäßwand hinein auf dem Blut- und nicht auf dem Lymphwege erfolgt. So erklärt es sich, dass auch beim „Lymphgefäßkrebs“ der Lunge die Blutgefäße carcinomatöse Wandveränderungen darbieten können.

Wie verhalten sich nun gegenüber den sekundären Lungencarcinomen die primären. In der mehrfach erwähnten Statistik von Müller wird von drei Lungencarcinomen erwähnt, dass nur Metastasen in den Bronchialdrüsen sich fanden. Ziegler schreibt bei der Besprechung der primären Lungenkrebs, dass sie rasch in die Lymphgefäße geraten und ihnen entlang sich verbreiten.

Aehnlich spricht sich Orth aus, fügt aber hinzu, dass auch eine Verbreitung auf dem Blutwege erfolgt. In einer neuerdings erschienenen Arbeit von Siegert werden zwei Fälle von primärem Lungencarcinom mitgeteilt, bei denen (1 vom Hund!) ausser einer Erkrankung der Bronchialdrüsen in dem einen Falle, andere Metastasen nicht aufzufinden waren. Besonders auffallend ist dieser Befund angesichts der Thatsache, dass ein carcinomatöser Thrombus hier eine Vena pulmonalis ausfüllte. Auch in der mikroskopischen Beschreibung des anderen Falles erwähnt Siegert ausdrücklich, dass die Wand der Ar. und Ven. pulmonalis krebzig durchwachsen war; die krebssige Neubildung reichte bis zur Intima der betreffenden Gefäße. Dagegen zeigten sich die kleinen Aestchen der Bronchialvenen vielfach ganz mit Geschwulstelementen verstopft.

Die geringe Neigung primärer Lungentumoren zu Metastasenbildung beruht also augenscheinlich nicht darauf, dass die Blutgefäße weniger häufig von Geschwulstelementen durchwachsen werden. Ich möchte eher der Vermutung Raum geben, dass durch die frühzeitige Ausbreitung der Neubildung auf die Lymphgefäße bzw. auf die Lymphdrüsen günstige Verhältnisse für die retrograde Dissemination innerhalb der Lunge geschaffen werden. Die ausgebreitete Erkrankung so lebenswichtiger Organe mit ihren Folgeerscheinungen, namentlich denen der gestörten Cirkulation (Hämorrhagien, Thrombosen!) bedingen vielleicht in vielen Fällen den Tod der Kranken, ehe Körpermitastasen zur Entwicklung kommen können.

Ich habe bereits oben erwähnt, dass die elastischen Fasern der Alveolarwand sich erhalten und das Stroma des sekundären Lungencarcinoms bilden helfen. Aber auch die elastischen Fasern der Pleura

können lange Zeit den Einbruch maligner Lungengeschwülste in die Pleurahöhle aufhalten. In dem zweiten von Siegert mitgeteilten Falle reichten verkäste Tumormassen an die Pleura heran. „Ueberall“, schreibt Siegert (S. 296), „ist dem Vordringen der Geschwulst durch die in der Pleura des Hundes stark entwickelte, zierlich gewellte elastische Membran eine Grenze gesetzt, die nicht überschritten wird.“

Durch das Verhalten der elastischen Fasern bei sekundären Lungentumoren, die einer embolischen Verstopfung von Lungenarterienästen ihre Entstehung verdanken, kann man erkennen, dass die Ausbreitung der Geschwulst häufig intraalveolär und nicht interalveolär vor sich geht¹⁾.

Die Alveolen werden nicht durch krebsige Wucherungen eingeengt und zum völligen Schwund gebracht, sondern vielfach findet eine Ausweitung der Alveolen statt, welcher die elastischen Elemente der Alveolenwand nachgeben. Allerdings liegen beim „Lymphgefäßkrebs“ der Lunge die Verhältnisse häufig anders, hier findet die Ausbreitung der Geschwulst interalveolär statt; die Zeichnung der Alveolen kann mikroskopisch völlig durch die Anfüllung der Lymphgefäße mit Geschwulstzellen aufgehoben sein. Aber auch beim „Lymphgefäßkrebs“ kann ein zeitiger Einbruch in das Bronchiallumen erfolgen; dann wuchert das Carcinom entlang den Aesten der zerstörten Bronchien. Gerade die an den Bronchien auftretenden Veränderungen bei malignen Tumoren der Lunge haben mir zum Ausgangspunkte gedient für die im nächsten Abschnitte mitzuteilenden Untersuchungen über die Bedeutung der Ausführungsgänge von Drüsen für die lokale Ausbreitung maligner Geschwülste.

Vorher möchte ich nur wenige Bemerkungen hinzufügen über spezifische Gefäßveränderungen in recidivierenden Tumoren. Auch in ihnen treffen wir wieder die wiederholt beschriebenen Veränderungen an den Venen. Es scheint mir von allgemeinerem Interesse zu sein, dass die Geschwulstzellen selbst in solche Venen gelangen können, die bei der ersten Operation unterbunden worden sind, also durch einen bindegewebigen Thrombus verschlossen waren, ehe die recidivierende Neubildung in sie eindringen konnte. Ich begnüge mich mit der Schilderung folgenden Falles.

Bei einer 56jährigen Frau wurde im Dezember 1895 von ihrem Arzt eine „kleine Warze“ von der Nasenspitze entfernt, die aber bereits im Januar 1896 wieder zu wachsen anfang. Als die Patientin hier Hilfe suchte,

1) Cf. Hauser. S. 83.

fand man am Nasenrücken eine erbsengrosse, ulcerierte Geschwulst, deren Umgebung leicht infiltriert sich anfühlte.

Die mikroskopische Untersuchung der excidierten Geschwulst ergab ein typisches Hautcarcinom. Die kleinen Arterien derselben zeigten ausserordentlich starke, endarteriitische Veränderungen, welche fast zur Obliteration des Arterienlumens geführt hatten. Zahlreiche Venen waren durch bindegewebige Thromben völlig verschlossen. In vereinzelter Venen, welche übrigens in narbigem Bindegewebe verliefen, fand man Veränderungen, wie sie in Taf. XXV, Fig. 2 dargestellt sind¹⁾. Von der obliterierten Vene waren allein die elastischen Elemente der Venenwand erhalten geblieben. Diese zeigten sich von zahlreichen Rundzellen umgeben, zwischen denen vereinzelte Inseln von Carcinomzellen lagen. Einzelne derartige Herde lagen auch innerhalb der elastischen Ringschicht und zwar derselben angelagert.

Es dürfte wohl kaum ein Zweifel darüber bestehen können, dass hier die Carcinomzellen sekundär ihren Weg zur Vene, nachdem diese bereits durch einen bindegewebigen Thrombus verschlossen war, gefunden haben.

Leider stehen mir genügende Erfahrungen noch nicht zu Gebote, um mit Sicherheit angeben zu können, inwiefern die carcinomatöse Venenerkrankung für die besondere Form und Ausbreitung des „kontinuierlichen Recidivs“ an der Operationsstelle verantwortlich zu machen ist. Zur Lösung dieser Frage halte ich unter anderem solche Fälle von recidivierendem Mammacarcinom für geeignet, in denen nach der Mammaamputation von der Narbe aus ein „Cancer en cuirasse“ sich entwickelt.

III.

Schon Waldeyer hat in seiner grundlegenden Arbeit²⁾ betont, dass die Weiterverbreitung des Carcinoms auf dem Wege embolischer Verstopfung ausser durch Lymph- und Blutgefässe „vielleicht durch Drüsenausführungsgänge“ erfolgen könnte. Dieser Modus der Verbreitung ist, wie meine Untersuchungen mir ergeben haben, ein ganz gewöhnlicher. Er ist bisher nicht genügend berücksichtigt worden, wohl nicht zum mindesten deswegen, weil in der Regel die betreffenden, vom Carcinom durchwachsenen Drüsenausführungsgänge als solche nicht mehr kenntlich sind.

Zur histologischen Darstellung derselben leistet wieder die

1) Die mikroskopische Untersuchung dieses Falles ist von meinem Kollegen Herrn Dr. v. Chamisso gemacht worden, dem ich auch die Uebersetzung der betr. Präparate zu verdanken habe.

2) Virchow's Archiv. Bd. 41. S. 505.

specifische Färbung der elastischen Wandelemente vorzügliche Dienste. Schon an der Lunge habe ich mich hiervon überzeugen können und zwar am besten an jenen kleinen Bronchialästen, die eine knorpelige Stütze ihrer Wunde nicht mehr besitzen. An ihnen scheint das elastische Gewebe die Rolle eines Stützelementes zu spielen. Bei der Zerstörung der Bronchien durch maligne Tumoren erhält sich neben dem Epithel am längsten die elastische Ringfaserschicht. Schon lange sind die als „Peribronchitis sarcomatosa und carcinomatosa“ bezeichneten Geschwulstwucherungen an den Bronchien bekannt. Ich erwähne unter anderem die interessanten Befunde von Zenker, Hauser, Orth bei sekundären, von Siegert bei primären Lungentumoren, die ich gleichfalls in den von mir untersuchten Fällen von sekundären Lungencarcinomen und Lungen-sarkomen angetroffen habe.

Durch das reichlich entwickelte Netz der Lymphkapillaren gelangen die Geschwulstzellen in die Bronchialwand hinein; sie dringen mit den Lymphgefässen bis an die Basalmembran des Epithels und können schliesslich auch dieses durchbrechen. Das Epithel atrophiert oder wird zerstört, und nun wächst die Geschwulst den Bronchien entlang. Auf die hierdurch bedingte Verstopfung grösserer Bronchialäste, ja sogar des Hauptbronchus, und auf die klinische Bedeutung dieser Erscheinung hat Zenker ausführlich aufmerksam gemacht. Bisher hat man aber diese „Peribronchitis“ im wesentlichen an grösseren Bronchialästen mit knorpeliger Wandung verfolgt. Durch die specifische Färbung der elastischen Fasern gelingt es mühelos, auch an den feineren Verzweigungen der Bronchi die gleichen Verhältnisse zu erkennen, wobei man den Eindruck gewinnt, dass das Kanalsystem der Bronchi eine grosse Rolle für die Verbreitung bösartiger Tumoren innerhalb der Lunge spielt.

Eine genaue Durchsicht der Litteratur ergibt, dass analoge Verhältnisse für drüsige Organe und ihre Ausführungsgänge bereits bekannt sind. Ich verweise auf die zahlreichen Mitteilungen über die Veränderungen der Gallengänge bei primären Lebercarcinomen. Manches ist an den Gallengängen wohl als eine primäre Veränderung des Gallengangepithels beschrieben worden, welches viel zwangloser so zu deuten ist, dass ein Einbruch von Carcinomzellen in die Gallengänge hinein erfolgt ist und eine Wucherung der Geschwulstzellen entlang den Gallengängen nach vorausgegangenem Schwund des

Gallengangepithels (cf. die Arbeiten von Weigert und Perls über Leberkrebs).

Die Drüsenausführungsgänge sind deshalb so häufig an der Ausbreitung von bösartigen Neubildungen beteiligt, weil die Lymphgefäße ihrer Wand, die fast immer bis an das Epithel reichen, in ausgiebiger Kommunikation mit den Lymphwurzeln der Drüsenacini stehen, von denen am häufigsten der carcinomatöse Prozess seinen Anfang nimmt (cf. Sappey). Ich habe es mir angelegen sein lassen, die Veränderungen der Drüsenausführungsgänge besonders sorgfältig an dem reichlichen, mir zu Gebote stehenden Material von Mamma-Carcinomen zu verfolgen.

Schon wiederholt sind die Milchgänge als Ausgangspunkt von Mammacarcinomen beschrieben worden, so z. B. von Waldeyer¹⁾ und von Cornil²⁾. Bei den gewöhnlichen Formen des Mammacarcinoms haben die Veränderungen der Milchgänge nur geringe Beachtung in der Litteratur gefunden. Langhans³⁾ erwähnt, dass „man manchmal in Brustdrüsen, von denen bloss ein Teil krebsig entartet ist, in der Nähe der erkrankten Partie oder auch in grösserer Entfernung in normalem Stroma breite Krebsstränge findet, die untereinander zusammenhängen, jedoch ein sehr weitmaschiges Netz bilden“. „Die oft weite Entfernung von dem krebsigen Herd, zu dem sie sich hier verfolgen lassen, ihre Lagerung in völlig normalem Stroma, ihre drehrunde Gestalt lassen kaum einen Zweifel darüber, dass es sich um vorgebildete Kanäle handelt.“ Obwohl Langhans ausdrücklich die vielfachen Differenzen betont, welche diese Zellstränge gegenüber Lymphgefässen besitzen, gelangt er doch endlich per exclusionem zu der Annahme, dass Lymphgefässe vorgelegen haben.

Sehr wichtige Aufschlüsse über die vorliegende Frage bringt die ausgezeichnete Untersuchung von Stiles⁴⁾. Zunächst hat Stiles die Veränderungen der Brustdrüse bei eintretender Pubertät, der Laktation und der Involution einer abermaligen Untersuchung unterzogen. Er fand in Uebereinstimmung mit den meisten Autoren, dass nach der Menopause ein so ausgiebiger Schwund von Drüsenläppchen eintritt, dass die

1) Virchow's Archiv. Bd. 41. S. 481.

2) Robin's Journal 1865. pag. 268.

3) Archiv für Gynäkologie. S. 191. Bd. 8.

4) Edinburgh Medical Journ. June and July 1892.

Drüsenausführungsgänge fast allein von der früheren Drüse erhalten bleiben ¹⁾).

Sodann hat Stiles durch die Anwendung einer besonderen Untersuchungsmethode feststellen können, dass die Mamma mit ihren peripheren Fortsätzen eine weit grössere Ausdehnung besitzt, als in den anatomischen Lehrbüchern angegeben wird. Besonders ausführlich berichtet er über den sogenannten „Achsel-lappen“ der Mamma, welcher in die Achselhöhle bis in die Höhe der dritten Rippe hinaufreicht. Im Zusammenhange hiermit teilt Stiles folgende wichtige Thatfachen mit (S. 26). Ich führe die betreffende Stelle in deutscher Uebersetzung an. „Ich habe bereits die wichtige Rolle, die die Lymphgefässe bei Mammacarcinomen spielen, erwähnt. Chirurgen tragen derselben gewöhnlich Rechnung, wenn sie von einer „Schwellung“ der Lymphgefässe sprechen, die sie in der Achselhöhle vor und nach Eröffnung derselben fühlen zu können angeben. Nach dem Ergebnis von Untersuchungen, die ich in über hundert Fällen an den Gebilden der Achselhöhle bei Mammacarcinomen vorgenommen habe, bin ich zu der Ueberzeugung gelangt, dass die Lymphgefässe für die strangförmigen Gebilde nicht verantwortlich zu machen sind. Dieselben werden am deutlichsten bei mageren Frauen mit atrophischen Brustdrüsen wahrgenommen und bestehen aus Drüsengängen, die verzweigten Strängen ähnlich unter dem Rand des M. pectoralis major und auf der Oberfläche des M. serratus in die Axilla hinauf bis zur dritten Rippe verlaufen. Sie stellen die Ausführungsgänge des „Achsel-lappens“ der Mamma dar. Die mikroskopische Untersuchung ergibt, dass Drüsengänge und nicht Lymphgefässe vorliegen ²⁾.“

Bekanntlich setzen sich die Ausführungsgänge der Milchdrüse aus einem ein- oder mehrschichtigen Lager von Epithelzellen, einer Membrana propria und einer cirkulär verlaufenden fibro-elastischen Schicht, welche an grösseren Milchgängen noch glatte Muskelfasern aufweist, zusammen. In der bindegewebigen Aussenschicht liegen die ernährenden Blut- und Lymphgefässe, von denen die letzteren mit ihren Kapillarnetzen bis an die Membrana propria heranreichen können. Die Dicke der elastischen Faserschicht nimmt mit der Grösse der Milchgänge zu.

Die pathologischen Veränderungen der Milchgänge beobachtet

1) Cf. Billroth. S. 89.

2) Cf. v. Winiwarter. S. 60.

man bei Mammacarcinomen entweder im Bereich der Neubildung, oder von dieser entfernt in dem Fettgewebe der Mamma. In der Regel dringen die Carcinomzellen mit den Lymphgefäßen in die Wand der Milchgänge ein, hier gelangen sie bis unterhalb des Epithels und verwandeln den Gang allmählich in einen Carcinomcylinder, der nach innen durch das Epithel, nach aussen durch die elastischen Fasern der Adventita begrenzt wird. Bei stärkerer Zerstörung der Wand kann die elastische Ringschicht völlig auseinander gesprengt werden. Dann bilden die elastischen Faserlagen eine Art von Stroma zwischen den Geschwulstzellenherden. Die Genese eines derartigen im Fettgewebe isoliert liegenden Carcinomknötchens geht erstens aus der typischen Anordnung der elastischen Fasern, zweitens aus dem Epithel hervor, welches noch das Lumen des carcinomatös entarteten Milchganges begrenzt. Später verschwindet auch das Epithel. Sehr auffallend erscheint mir die Widerstandsfähigkeit des Epithels, welches auch nach völliger Wandzerstörung des Milchganges sich noch lange erhält. Erfolgt ein Durchbruch in das Lumen des Ganges hinein, so füllt das Carcinom, wie eine künstliche Füllmasse das betreffende Gangsystem aus, wobei die auffällige Thatsache zur Beobachtung gelangt, dass der innere Carcinomcylinder dem völlig erhaltenen Epithel des Ganges aufliegen kann. Bei Härtung der Gewebe in Alkohol zieht sich die carcinomatöse Füllmasse von dem Epithel zurück in einer ähnlichen Weise, wie bei Anfüllung von Lymphgefäßen oder Blutcapillaren mit Carcinomzellen diese von dem erhaltenen Endothel sich retrahieren. In vielen Fällen habe ich neben einer carcinomatösen Zerstörung der Wand eines Milchganges auch eine Anfüllung seines Lumens mit Carcinomzellen nachweisen können, ohne dass eine Zerstörung des auskleidenden Epithels erfolgt wäre. Endlich erwähne ich, dass die Wand der grösseren Milchgänge auch noch feine Drüschchen mit Ausführungsgängen besitzt. Auch diese können sich gleichsam in den verschiedensten Stadien der künstlichen Injektion „mit Carcinomzellen“ befinden.

Ist das Epithel der Drüsengänge zur Abstossung gelangt und trifft man in der Mamma Carcinomsäulen an, die von elastischen Fasern begrenzt werden, so ist eine Verwechselung mit carcinomatös degenerierten Gefäßen wohl möglich. Wie ich bereits erwähnt, betrifft diese Verwechselung nur die Venen. Es besteht jedoch ein durchgreifender Unterschied zwischen carcinomatös degenerierten Blutgefäßen und

Milchgängen und zwar folgender: In carcinomatös thrombosierten Gefässen besitzt das Carcinom ein vaskularisiertes Stroma, an Milchgängen fehlt ein solches. Das gefässreiche Stroma fehlt an Gefässen nur dann, wenn das Carcinom entlang der Gefässbahn wächst, wie z. B. an der Pfortader, ohne eine nähere Verbindung mit der Gefässwand einzugehen. Dann ist aber auch die Gefässwand, wie oben beschrieben, intakt, die Differentialdiagnose gegenüber Drüsengängen eine einfache. Das Fehlen des vaskularisierten Stromas erklärt an den Milchgängen die weitere Erscheinung, dass so überaus häufig die das Lumen des Ganges ausfüllenden Carcinommassen in den verschiedensten Stadien der Degeneration angetroffen werden, während an thrombosierten Blutgefässen Geschwulstdegenerationen eher die Ausnahme darstellen. Wir haben somit einen durchgreifenden Unterschied zwischen Milchgängen und Blutgefässen nach carcinomatöser Zerstörung derselben kennen gelernt. Die Blutgefässwand reagiert auf das Eindringen von Carcinomzellen mit aktiven Proliferationsvorgängen an ihren bindegewebigen Zellelementen und ihren ernährenden Blutgefässen, die Milchgänge verhalten sich dagegen mit ihren Wandelementen passiv, nur das Epithel und die elastischen Fasern setzen dem vordringenden Carcinom einen längeren Widerstand entgegen. Niemals habe ich endlich an Milchgängen jene eigentümlichen Anhäufungen von Rundzellen angetroffen, die ich so ausführlich im Zusammenhange mit den Venenerkrankungen dargestellt habe.

Die ausgiebige und frühzeitige Beteiligung der Milchgänge an dem carcinomatösen Prozess der Mamma trägt zweifellos zur Ausbreitung des Carcinoms in der Mamma und ihren peripheren Anhängen bei. Sie erklärt die makroskopisch häufig wahrnehmbare strangförmige Ausbreitung des Carcinoms im Mammagewebe, sie erklärt auch in vielen Fällen die Erscheinung, dass häufig schon zu Beginn des Leidens eine Retraktion der Brustwarze erfolgt. Entsprechend den Veränderungen in der Gestalt und dem Verlaufe grösserer Milchgänge, wird an dem Sammelpunkte derselben, der Mamilla, ein Zug im Sinne der Retraktion ausgeübt. Ich muss mich bei dieser Gelegenheit mit diesen Andeutungen begnügen.

Leider steht mir eine so ausgiebige Erfahrung für die carcinomatöse Erkrankung von Ausführungsgängen wie bei der Mamma an anderen drüsigen Organen nicht zu Gebote. Vereinzelte, ähn-

liche Beobachtungen habe ich an Schleimdrüsen der Mund- und Zungenschleimhaut, bei Carcinomen der Lippe, Zunge und des Mundbodens gemacht. Dagegen möchte ich noch kurz hinweisen auf die an der äusseren Haut anzutreffenden Veränderungen der Follikulargebilde bei primären und sekundären Hautcarcinomen.

Schon Thiersch hat dieselben in seiner Monographie beschrieben und bildlich dargestellt. Bezüglich der Follikulargebilde der Haut schreibt er in seiner zusammenfassenden Uebersicht (S. 176): „Das Aussehen der Follikulargebilde in der Umgebung ist verschieden, je nachdem die Krankheit auf immer neue Follikulargebilde übergreift, oder auf ihren ursprünglichen Bezirk eingeschränkt, sich von diesem aus unterminierend ausbreitet. Im ersten Falle trifft man die anteilnehmenden Follikel durch Massenzunahme ihrer keimfähigen Zellen verdickt, die Barthaare gelockert, durch feine Härchen ersetzt, oder die Mündung der Follikel durch epitheliale Wucherung geschlossen, im zweiten Falle unterliegen sie durch Druck der anrückenden Neubildung dem Schwund“. Auf seiner Tafel XI Fig. 5 hat Thiersch die zuerst erwähnten Veränderungen des Haarfollikels dargestellt.

Billroth erwähnt (S. 112), dass von einzelnen Autoren z. B. Doutrelepon eine Beteiligung der Follikulargebilde der Haut bei Carcinomen beobachtet worden ist, die von der Mamma auf die Cutis übergreifen.

Gerade in derartigen Fällen habe ich wiederholt sehr charakteristische Veränderungen der Haare angetroffen, die den soeben an den Milchgängen beschriebenen entsprechen. Bekanntlich setzt sich die Haarwurzel aus der epithelialen Wurzelscheide und dem bindegewebigen Haarbalg zusammen. Letzterer zerfällt in eine gefässreiche Längs- und Ringfaserlage von Bindegewebsbündeln, welche durch die „Glashaut“ von den epithelialen Wurzelscheiden getrennt sind. Der bindegewebige Haarbalg enthält weiterhin einen Kranz von elastischen Fasern.

Bei der Ausbreitung des Carcinomes in der Cutis und bei dem Durchbruch tiefer gelegener Carcinome in die Cutis hinein gelangen Carcinomzellen durch das Lymphgefässnetz in den bindegewebigen Haarbalg und entwickeln sich um die Glashaut der Haarwurzel herum. In solchen Fällen findet man die Haarwurzel durch die Carcinomzellenherde gleichmässig oder excentrisch erweitert. Die elastischen Ringfasern schliessen die in der Haarwurzel enthaltenen Carcinomzellen von der Umgebung scharf ab. Das Carcinom be-

sitzt meistens ein Stroma. Noch ist die epitheliale Wurzelscheide mit dem Haar völlig intakt; nur nimmt diese je nach der gleich- oder ungleichmässigen Entwicklung des Carcinoms innerhalb der Wurzelscheide eine mehr centrale oder seitliche Lage ein. Endlich wird die Glashaut durchbrochen, dann geht das Epithel der Wurzelscheiden zu Grunde, und die Haarwurzel bleibt allein an ihrer elastischen Wandschicht und dem central gelegenen Haar kenntlich. Wird auch dieses ausgestossen, so kann durch die Konfluenz benachbarter, ähnlich entstandener Herde ihre Genese allein durch elastische Faserringe, welche die einzelnen „Carcinomnester“ von einander trennen, erkannt werden.

Die carcinomatösen Veränderungen der Bronchien, Drüsenausführungsgänge, Haarwurzeln, kurzum aller durch elastische Ringfaserzüge abgeschlossener Organe beanspruchen nicht allein ein Interesse mit Hinsicht auf die Ausbreitungswege des Carcinoms, sie sind, glaube ich, auch von grundlegender Bedeutung für die histologische Diagnose, und wie ich gleich hinzufügen möchte für die Frühdiagnose der malignen Neubildungen, ganz besonders wenn wir mit Birch-Hirschfeld annehmen, dass „das periphere Wachstum und die Geschwulstmetastasen die direkten Grundlagen für den bösartigen Charakter einer Neubildung“ darstellen (S. 277).

IV.

Sehen wir zunächst von der besonderen Form und Anordnung der Geschwulstzellen ab, so wird bei der histologischen Diagnose der malignen Tumoren, speziell des Carcinomes vorwiegend das Verhältnis der Carcinomzellen zum Bindegewebe berücksichtigt. Bekanntlich bildet gegenwärtig zwischen Ribbert und Hauser den Gegenstand lebhafter Diskussion die Frage, ob primär beim Carcinom eine epitheliale Einlagerung in das Bindegewebe, oder ob durch eine primäre Bindegewebswucherung erst sekundär eine Dehiscenz und Verlagerung epithelialer Zellmassen dahin erfolgt. Es liegt mir fern in eine Erörterung dieser Frage einzutreten. Ich möchte nur gegenüber Meissner, der die mangelnde Neubildung elastischer Fasern und die Degeneration der präformierten bei Carcinomen als ein Argument gegen die Theorie von Ribbert verwendet, betonen, dass allerdings eine Neubildung von elastischen Fasern im Stroma der Carcinome fehlen kann, dass aber andererseits die Zerstörung der alten erst so spät erfolgt, dass das Ver-

halten derselben wohl dazu verwertet werden kann, in den jüngsten Stadien des Carcinomes das wechselseitige Verhältnis zwischen Epithel und Bindegewebe festzustellen. Gerade an der Haut zeigen Carcinome, die aus der Tiefe gegen die Cutis wuchern, auf das deutlichste, wie von der vorrückenden Neubildung die elastischen Fasern gegen die Oberfläche gedrängt werden. Hier werden sie zu einem dichten Filz starrer Fasern komprimiert, die selbst noch zu einer Zeit kenntlich bleiben, wenn bereits die verdünnte Epidermis nachzugeben droht. Ich habe mich übrigens an entzündlichen Infiltraten der Haut wiederholt davon überzeugen können, wie gerade die besondere Verlagerung der elastischen Fasern ein sicheres Kriterium für die Frage gewährt, in welcher Cutislage der entzündliche Prozess seinen Anfang genommen hat. Dass die Neubildung elastischer Fasern zeitlich nicht mit derjenigen von Bindegewebsfibrillen zusammenfällt, ist eine alte Erfahrungsthatsache und wird unter anderem durch die Regenerationsvorgänge in transplantierte Haut (cf. Goldmann) bewiesen. Ich möchte daher gerade in den jüngsten Stadien des Carcinoms die Beachtung der elastischen Fasern empfehlen, da sie einerseits zu den dauerhaftesten der „Zwischensubstanzen“ zählen, andererseits langsam zur Entwicklung gelangen. Vor allem wird die spezifische Färbung in der Regel Aufschluss darüber bringen, ob eine zweifelhafte Neubildung in präformierte Kanalsysteme gedrungen ist oder nicht. Damit ist die Diagnose der Malignität gesichert. Ich begnüge mich mit dem Hinweis auf das verschiedenartige Verhalten „gut- und bösartiger“ Tumoren gegenüber den Milchgängen an der Mamma. Wie hochgradige Veränderungen können beim „intracanalikulären Fibrom“ an den Wandungen der Milchgänge bestehen, ohne dass die Neubildung in das Lumen des betreffenden Ganges durchbricht? Erst die sarkomatöse oder carcinomatöse Zellwucherung zersprengt das Epithel des Ganges und wuchert dem Lumen desselben entlang. Ähnliche Sicherheit erlangt die histologische Diagnose natürlich, wenn nachzuweisen ist, dass eine Neubildung in das Lymph- oder Blutgefäßsystem eingedrungen ist. Auch hierbei leistet die spezifische Färbung der elastischen Fasern vorzügliche Dienste, wie ich mich insbesondere bei zweifelhaften Ulcerationen der Lippe, Zunge und des Penis wiederholt zu überzeugen Gelegenheit hatte. Kurz vor Abschluss meiner Arbeit kam ein derartiger, zweifelhafter Fall von Ulceration an der Glans penis hier zu Beobachtung. Die Untersuchung eines probeweise excidierten Geschwürsabschnittes erwies

die Anwesenheit von zahlreichen Geschwulstzellen epithelialer Herkunft in den durch elastische Fasern begrenzten kavernösen Bluträumen der Eichel.

Leider müssen wir selbst diese histologische Untersuchungsmethode noch als eine unzureichende betrachten, da sie erst für grössere Blutgefässe, dagegen nicht für gleichgrosse Lymphgefässe anwendbar ist. Ich glaube daher, dass von einer Verfeinerung unserer histologischen Methoden, welche die Wandungen feinsten Blut- und Lymphgefässe, die von Follikulargebilden, Drüsenacini, Drüsengängen etc. zur Anschauung bringen, die für den Praktiker so überaus wichtige Frage nach einer frühzeitigen, histologischen Diagnose einer malignen Neubildung zu lösen sein wird. Ich würde es mit Genugthuung begrüssen, wenn meine Untersuchungen in dieser Richtung anregend wirkten.

So verlockend es wäre, bei dieser Gelegenheit in eine Erörterung darüber einzutreten, welchen verschiedenen Widerstand die einzelnen Gewebssysteme dem vordringenden Carcinom entgegensetzen, so muss ich mich vorläufig mit wenigen Andeutungen darüber begnügen. Bekanntlich haben zuerst Broca und Virchow dieser Seite der Frage ihre Aufmerksamkeit geschenkt. In seiner Arbeit über die akute Entzündung der Arterien bezeichnet Virchow¹⁾ den Knorpel und die Arterienhaut als „Isolatoren pathologischer Prozesse“. Er betont unter anderem, „dass der Krebs, der sonst alle Gebilde zerstört, an den Gelenkknorpeln Halt macht, wie Walsh²⁾ sehr richtig hervorgehoben hat“. Broca spricht sich über die Ursachen, die die verschiedene Widerstandsfähigkeit der Gewebe gegenüber den Neubildungen bedingen, folgendermassen aus³⁾: „L'exemple du tissu osseux montre, que la facilité, avec laquelle une production accidentelle se propage aux différents tissus, dépend de leur degré de porosité bien plus que de leur degré de dureté, car les tissus fibreux, quoique beaucoup moins durs que les os, résistent beaucoup mieux qu'eux à la propagation.“ Im Zusammenhange hiermit erwähnt Broca, wie selten selbst mächtig entwickelte Tumoren des Medullarkanals oder solche der Dura mater cerebri, welche die knöcherne Wandung des Rückgratkanals und der Gehirnhöhle zerstört haben, die fibröse Schicht der Dura mater durchbrechen

1) Virchow's Archiv. Bd. 1. S. 277.

2) The nature and treatment of cancer pag. 365.

3) Traité des tumeurs. Tome 1 pag. 216.

und auf das Rückenmark oder Gehirn sich ausbreiten. Die Gelenkknorpel sind nach Broca gegen Neubildungen immun, sie bleiben selbst nach völliger Zerstörung des Knochens bestehen, nicht aber deswegen, weil sie leb- und gefäßlos wären. Es fehlen ihnen nach Broca jene anatomischen Bedingungen, ohne welche eine Ausbreitung einer Neubildung unmöglich ist. „Ils n'ont ni fibres, ni vaisseaux; ils n'ont par conséquent ni espaces interfibrillaires, ni canalicules vasculaires. Ils se composent simplement d'une gangue amorphe très résistante, au sein de laquelle sont creusées les cavités microscopiques parfaitement closes, qui contiennent les corpuscules cartilagineux Non seulement le cartilage n'est en communication avec aucun des tissus environnants, mais encore ses parties les plus voisines sont indépendantes les unes des autres. Il est clair d'après cela, que les éléments microscopiques d'une tumeur, qui repose sur un cartilage, ne peuvent en aucune façon pénétrer dans l'épaisseur de ce tissu.“

Es dürfte nicht uninteressant sein, das verschiedene Verhalten des Gelenkknorpels bei Neubildungen, bei akuten Entzündungen z. B. der Eiterung, bei chronischen z. B. der Tuberkulose zum Ausgangspunkte einer kurzen Erörterung der Frage zu nehmen, worin der Widerstand zu suchen ist, den „Zwischensubstanzen“ überhaupt malignen Tumoren entgegensetzen. Zu solchen Zwischensubstanzen zählt Weigert wohl mit Recht neben denen der Bindesubstanzreihe (Bindegewebsfibrille, Knorpel, Knochengewebe) die Hornsubstanz, wahrscheinlich die Neuroglia, die Markscheiden der Nerven, die Cuticularmembranen u. a. mehr. Ja wir werden bald sehen, dass sogar das Colloid als eine solche „Zwischensubstanz“ die die Wucherung maligner Tumoren aufhalten kann, sich bisweilen darstellt. Das Wachstumshindernis der „Zwischensubstanz“, wird von der Neubildung zunächst durch eine Verdrängung der die „Zwischensubstanz“ durchsetzenden lebenden Zellen und eine Erfüllung der von diesen eingenommenen Hohlräumen überwunden. Die endgültige Zerstörung der „Zwischensubstanz“ ist also ein mehr indirekter Vorgang. Bei akuten Entzündungen dagegen, der Eiterung z. B. wird eine direkte Zerstörung, zuweilen sogar eine Auflösung der „Zwischensubstanz“ im chemischen Sinne veranlasst. Sehr lehrreich ist gerade das Verhalten des elastischen Gewebes. Dieses bietet der bösartigen Neubildung, wenn man sich so ausdrücken darf, keinen Angriffspunkt, es bleibt daher lange von derselben verschont, während bei den erwähnten Entzündungsvorgängen

sein zeitiger Untergang eine gewöhnliche Erscheinung darstellt. Die Erfahrungen, die man bei sekundärer sarkomatöser und carcinomatöser Erkrankung von Muskeln und besonders von Nerven macht, lassen wohl mit Sicherheit erkennen, dass die maligne Geschwulst ihre Bösartigkeit in erster Linie ihrer Fähigkeit verdankt, in Gewebsspalten einzudringen, hier sich auszubreiten und erst dadurch einen Schwund des Zwischengewebes zu veranlassen. Schon Broca hat über das Verhalten der Nerven bei bösartigen Neubildungen die Angabe gemacht dass sie eher der Atrophie als der spezifischen Degeneration verfallen. Ähnlich äussert sich Lücke (S. 36). „Carcinome am Halse, welche die grossen Gefässe umgeben und obliteriert haben, und durch welche der N. vagus ganz von Geschwulstmassen umschlossen hingeht, üben gewöhnlich gar keinen oder erst später einen Einfluss auf dessen Funktionen aus.“

Das Lymphgefässsystem der Nerven ist bekanntlich ein in sich geschlossenes und geht mit der Umgebung keine Verbindungen ein. Die Beteiligung der Nervenstämme an der Geschwulstwucherung kann also erst eintreten, wenn auf dem Blutwege Geschwulstzellen das Epineurium durchdringen, dann entsteht zunächst ein Geschwulstherd unter dem Epineurium, der die sekundären Nervenbündel innerhalb der gemeinsamen Nervenscheide an die gegenüberliegende Wand drängt und schliesslich zur Atrophie bringen kann. Ist die Infektion des Nervenstammes durch Verstopfung der Blutkapillaren desselben entstanden, so sieht man deutlich eine Ablagerung von Geschwulstzellen im Perineurium der einzelnen sekundären Nervenbündel und an ihnen einen atrophischen Schwund der Nervenprimitivfasern. Vereinzelt können auch Geschwulstzellen in das Endoneurium vordringen. Besonders deutlich habe ich diese Veränderungen an Nervenstämmen bei Carcinomen verfolgen können. Die schönsten Bilder lieferte mir der oben genauer erwähnte Fall, in dem eine Lymphdrüsenmetastase nach Brustdrüsenkrebs eine Verwachsung mit der Arteria axillaris eingegangen war und eine teilweise carcinomatöse Degeneration ihrer Wand veranlasst hatte. In diesem Falle zeigte sich auch der N. cutaneus medius vom Carcinom durchwachsen und bot die beschriebenen histologischen Bilder in den verschiedensten Stadien dar. Die Thatsache, dass die gemeinschaftliche, bindegewebige Scheide völlig intakt war, dass die Geschwulstzellen innerhalb derselben lagen, ohne eine direkte Verbindung mit dem angrenzenden Carcinom zu zeigen, darf wohl als ein sicherer Beweis dafür gelten, dass hier die Geschwulstzellen die bindegewebige Scheide

auf präformierten Wegen, also dem Blutwege, durchsetzt haben. Die Widerstandsfähigkeit der Nervenstämme gegenüber den malignen Neubildungen ist also in letzter Instanz zurückzuführen auf die besondere Anordnung ihrer Gefäße, besonders ihrer Lymphgefäße. Die „Widerstandsfähigkeit“ der Nervenprimitivfasern mag noch auf den dieselben umgebenden „Zwischensubstanzen“ beruhen. Völlig analoge Verhältnisse liegen bekanntlich für die Sklera bei Aderhautsarkomen vor (cf. die ausgezeichnete Darstellung von Fuchs).

Das Beispiel des Nerven zeigt jedenfalls, dass dem Carcinom ein die „Zwischensubstanzen“ direkt schädigender Einfluss nicht beizumessen ist. Ich kann es mir nicht versagen, an dieser Stelle auf die interessante Schilderung, welche Wölfler von dem Verhalten der colloidhaltigen Drüsenbläschen der Schilddrüse bei Schilddrüsenkarzinomen gegeben hat, hinzuweisen (S. 780). „Die Grenzepithelien und die von ihnen eingeschlossene Gallerte setzen der Epithelwucherung einen bedeutenden Widerstand entgegen. Es muss zuerst ein feinkörniger Zerfall der Colloidmassen eintreten, bis die Krebs epithelien dieselben durchdringen, und geschieht dies nicht, so sehen wir nicht selten, wie sich die epithelialen Elemente zwischen die Colloidmassen hindurchdrängen, so dass im Durchschnitt die Gallerte von ihnen wie bedeckt erscheint, indem die Zellmassen von einem interacinösen Raum zum anderen hinüberwuchern, wie Epheu ranken etwa, wenn sie einen Bach übersetzen würden“. Dieses Beispiel zeigt zugleich, wie man sich das Verhältnis der Carcinomzelle zur lebenden Zelle, speziell zur Epithelzelle, vorzustellen hat. Eine „epitheliale Infektion“ derselben durch das Carcinom widerspricht allen unseren pathologischen Erfahrungen. Ribbert, Hauser, Beneke u. A. haben schon jener Fälle gedacht, in denen z. B. ein Cylinderzellencarcinom die Haut durchbricht. Von einer Umwandlung der Epidermiszelle ist nichts zu bemerken; im Gegenteil sie geht zu Grunde. Bringt man ein Krebsgeschwür durch Hauttransplantationen zum Verschluss, so sieht man ebensowenig die aufgepflanzte Epidermis einer „epithelialen Infektion“ erliegen. Dringen Carcinome in Milchgänge hinein und wachsen sie ihnen entlang, so bleibt das Epithel derselben lange intakt. Einen direkt zerstörenden Einfluss übt die Carcinomzelle auf sie ebensowenig aus, wie auf die Endothelzelle in Lymph- und Blutkapillaren. Ich verweise im übrigen auf die bekannten Erfahrungen an sekundären Carcinomen, z. B. der Leber und Niere, in denen

schliesslich das secernierende Parenchym durch den Druck der Neubildung der Atrophie verfällt.

Es scheint demnach, als ob die Geschwulstzelle eine direkte, desorganisierende Wirkung auf die Lebenserscheinungen einer anderen Zelle nicht besitzt. Es kann aber die „katabiotische Thätigkeit“ der Gewebszelle eine solche Veränderung erfahren, dass selbst auf „adäquate Reize“ hin die specifischen Produkte der „Katabiose“ nicht entstehen. Von den Sarkomen schreibt Weigert, „dass sie den Bindegewebszellen die Eigenschaft nehmen, faserige Zwischensubstanz zu bilden“ und knüpft hieran folgende Bemerkung: „Da in solchen Fällen das Wachstumshindernis der Zwischensubstanz ganz oder teilweise fortfällt, so werden wir uns nicht wundern, wenn ceteris paribus die bioplastischen Prozesse sehr gesteigert sein können“. In ähnlicher Weise wird sicher die Epithelzelle durch das Carcinom beeinflusst. Die Bildung der specifischen „Zwischensubstanz“ kann ausbleiben oder verändert werden (Colloid, Hornmasse, Schleim etc.). Die „gesteigerte Bioplastik“ wuchernder Carcinome, welche in den zahlreichen Mitosen der Epithelzellen ihren morphologischen Ausdruck findet, braucht daher nicht allein auf Rechnung von Regenerationsvorgängen (Klebs, Ribbert, Hauser u. A.) gesetzt zu werden, sie mag auch auf die mangelnde Ausbildung von wachstumshemmenden „Zwischensubstanzen“ zurückzuführen sein.

Nach der erschöpfenden Darstellung, welche diese Seite der Frage von Hauser erfahren hat, kann ich mir weitere Auslassungen ersparen. Desgleichen vermag ich nicht in eine Besprechung der interessanten Beobachtungen einzutreten, welche Hansemann an Carcinomzellen, besonders über die Teilungsvorgänge derselben gemacht hat. Ich möchte nur noch der Thatsache denken, dass die Carcinomzelle eine Störung in der „katabiotischen Thätigkeit“ der Bindegewebszelle nicht veranlasst. Unter dem Einflusse des Carcinoms entsteht die „kleinzellige Infiltration“, die Bildung eines „embryonalen Gefässkeimgewebes“ (Hauser, Ribbert). Ob aber das Ausbleiben der endgültigen Entwicklung desselben zu Narbengewebe einem direkt schädigenden Einfluss des Carcinoms zuzuschreiben ist, erscheint mir zum mindesten zweifelhaft, sehen wir doch andererseits eine Organisation des Carcinomthrombus und Embolus eintreten. Sonstige Erfahrungen, besonders an Knochencarcinomen, zwingen uns zu der Annahme, dass die „katabiotische Thätigkeit“ der Bindegewebszelle durch das Carcinom nicht aufgehoben wird. In erster Linie verweise ich auf die „osteoplastische

Carcinose“, wie sie v. Recklinghausen in sekundären Knochenkrebsen beschrieben hat, ich verweise ferner auf die von Chirurgen so häufig gemachte Erfahrung, dass Spontanfrakturen nach Knochenmetastasen bei geeigneter Behandlung völlig konsolidieren können, sogar unter Bildung hypertrophischer Callusmassen bei mangelnder Ausgleichung der Dislokation der Fragmente¹⁾. Ja sogar die Wundheilungsvorgänge können an Carcinomen ungestört verlaufen, wie die Anheilung transplanterter Hautläppchen auf carcinomatöse Geschwüre beweist.

Ich glaube daher nicht weit zu fehlen, wenn ich die Vermutung ausspreche, dass bei malignen Tumoren die Störungen in der „katabiotischen Thätigkeit“ sich auf die der Geschwulstzelle genetisch verwandten Körperzellen beschränken.

Unsere bisherigen Untersuchungsmethoden lassen uns vielfach im Stich, wenn es sich darum handelt, zu bestimmen, ob und inwiefern die physiologische Funktion einer Zelle eine Alteration erfahren hat. Eine praktische, diagnostische Verwertbarkeit spricht Hansemann selbst den von ihm festgestellten Veränderungen an Geschwulstzellen ab. Aus diesen Gründen wird zunächst unser Bestreben daraufhin zu richten sein, die maligne Neubildung möglichst frühzeitig an ihr „peripheres Wachstum“, an ihr Eindringen in Gewebsspalten und Kanalsystemen zu diagnostizieren.

Ich muss es mir versagen, noch darauf einzugehen, inwiefern aus meinen Untersuchungen neue Gesichtspunkte sich für die Prognose und Therapie der malignen Neubildungen ergeben. Es wird eine dankenswerte Aufgabe für spätere Untersuchungen bilden, zu bestimmen, wie weit der histologische Nachweis von Blutgefäßveränderungen spezifischer Natur, Schlüsse auf den Verlauf, den Ausgang der Neubildung und vor allem auf die Zulässigkeit und Art des operativen Eingriffes gestattet. Vor einem übertriebenen Pessimismus in unseren therapeutischen Bestrebungen gegenüber malignen Tumoren schützen uns wohl die erheblich besseren Resultate, die man neuerdings bei rechtzeitig gestellter Diagnose, mit verbesserten Operationsverfahren und gründlicheren Kenntnissen über die Ausbreitung maligner Tumoren erzielt (cf. Watson-Cheyne).

Ich fühle mich jedoch verpflichtet, zum Schlusse noch eine Frage

1) Cf. u. A. Middeldorpf. Langenbeck's Archiv. Bd. 48. S. 506.

in den Bereich dieser Arbeit zu ziehen und zwar folgende: Besteht eine Uebereinstimmung zwischen der klinischen Erfahrung und zwischen den Ergebnissen meiner anatomisch-histologischen Untersuchungen? Wohl mancher Leser wird beim Durchblättern dieser Arbeit sich zweifelnd gefragt haben, warum macht das Carcinom nicht weit häufiger Körpermetastasen, wenn schon im Anfangsstadium desselben die Blutgefässe spezifische Veränderungen aufweisen. Die Antwort hierauf wäre eine sehr einfache, wenn man sich mit der Annahme begnügen wollte, dass die malignen Tumoren die Gefässwand durchwachsen, nachdem vorher eine blande Thrombose oder eine bindegewebige Obliteration des Gefässlumens stattgefunden hat. Durch die ausgezeichneten Untersuchungen von Thoma und seinen Schülern wissen wir, wie exakt die „Gefässintima“ dem Blutstrome sich anpasst, wie Missverhältnisse, welche sich zwischen Gefässweite und Blutmenge herstellen, durch Wucherungszustände der „Intima“ ausgeglichen werden. Es wäre daher wohl denkbar, dass auch beim Carcinom im Gebiete der primären Neubildung ausgedehnte Gefässobliterationen im Gefolge der Stromschwankungen und Cirkulationshindernisse zu Stande kommen und dass daher die Carcinomzelle erst sekundär die Gefässe durchwächst. Nichts liegt mir ferner, als ein solches Vorkommnis zu bezweifeln. Allein es hiesse den Thatsachen Gewalt anthun, wenn man schlechterdings die Gefässalteration im Bereiche der malignen Geschwülste und ihrer Metastasen durchgehends als sekundäre hinstellen wollte. Vor allem müsste man eine zweite, anatomisch nicht zu begründende Annahme machen, dass bei Sarkomen, deren Generalisation durch die spezifisch veränderten Gefässe Niemand bezweifelt, die Gefässerkrankung eine primäre wäre. Man könnte hierfür höchstens geltend machen, dass die sarkomatösen Thromben mit einem geringer entwickelten bindegewebigen Stroma ausgestattet sind, wodurch das Gefüge der intravaskulär gelegenen Zellgruppen als ein lockeres erscheinen könnte. Es liesse sich auch geltend machen, dass durch die innigere Verbindung der Geschwulstzellen unter einander beim Sarkom eher grössere Zellkomplexe als beim Carcinom in den Kreislauf gelangen. Allein auch beim Sarkom sind die Fälle in der Litteratur zahlreich genug verzeichnet, in denen der Sarkomthrombus und Embolus gut vaskularisiert und organisiert angetroffen wurden. Ich habe auch ausführlich darzulegen versucht, wie gerade im Gebiete der primären Geschwulst beim Sarkom und beim Carcinom die feineren Gefässveränderungen

sich völlig gleichartig darstellen. Endlich verbreitet sich ja häufig genug das Sarkom gleichzeitig auf dem Blut- und Lymphwege. Für solche Fälle müsste man dann wieder annehmen, dass die Blutgefässveränderungen denen des Carcinoms gleichzustellen seien, also sekundäre wären. Die Deutung der Blutgefässalterationen kurzweg als sekundäre stösst noch auf andere, sehr gewichtige Bedenken. Sie würde zu der Annahme zwingen, dass Blut- und Lymphgefässe von den malignen Neubildungen, speziell dem Carcinom in prinzipiell verschiedener Weise afficiert würden. Wie könnte man es sonst sich vorstellen, dass die Blutgefässe vor dem Eindringen der Geschwulstzellen bereits obliteriert sind, während die Lymphgefässe ihr Lumen offen erhalten, die Geschwulstzellen aufnehmen und verbreiten. Eine derartige Scheidung der an Blut- und Lymphgefässen eintretenden pathologischen Veränderungen widerspricht direkt der pathologischen Erfahrung. Ich begnüge mich mit dem Hinweis auf die von Orth und Ziegler in den bekannten Lehrbüchern gegebene Darstellung von der Erkrankung der Lymphgefässe.

Orth z. B. schreibt wie folgt (S. 272): „Die Wandungen auch der grösseren Lymphgefässe sind dünn und gleichen darin, wie auch in ihrer ferneren Zusammensetzung den Venenwandungen. So erklärt sich die grosse Uebereinstimmung, welche zwischen beiden auch in Bezug auf pathologische Veränderungen besteht.“ Diese Darstellung wird nicht allein bestätigt durch die mannigfachen Erfahrungen, die man an Entzündungen der Lymphgefässe akuter und chronischer Natur — ich erinnere nur an die Tuberkulose — gemacht hat, sie wird auch gestützt gerade durch die an Lymphgefässen nachweisbaren Strukturveränderungen bei Tumoren maligner Art. Den übereinstimmenden Befund, den Lymph- und Blutkapillare bei Anfüllung mit Geschwulstzellen ergeben, haben vor mir Heidenhain, Hauser und zahlreiche andere Autoren bereits betont. Aber auch die grösseren Lymphgefässe zeigen in dieser Hinsicht gegenüber den Venen keine Verschiedenheit. Ziegler u. a. erwähnt (S. 81 Bd. II), dass „bei Einbruch von Geschwülsten in die Lymphgefässe deren Endothelien in Wucherung geraten und Bindegewebe producieren können.“ Sehr instruktiv sind vor allem die mitgeteilten Beobachtungen über „Carcinom des Ductus thoracicus.“ In neuerer Zeit liegen derartige Beobachtungen von Leydhecker und Hektoen vor. Leydhecker, der übrigens die bisher bekannten Fälle zusammenstellt und mit einander ver-

gleich, hat auch eine histologische Untersuchung des Ductus thoracicus in dem von ihm beobachteten Falle vorgenommen. Er beschreibt das Ergebnis derselben mit folgenden Worten (S. 130): „Das Bild des Ductus auf seinem Querschnitt war folgendes: Die Wand des Gefässes unregelmässig, von wechselnder Dicke, kleinzellig infiltriert und stellenweise von Zellenmassen durchsetzt, die deutlich alveolären Bau und epithelialen Charakter erkennen liessen. Das Lumen des Ductus total ausgefüllt durch einen Thrombus, bestehend aus degenerierenden Leukocyten, Detritusmassen und, jedoch nur stellenweis, Zellgruppen, die sich auf beide Methoden intensiver als die Umgebung färbten, wohl von epithelialer Herkunft.“ Die Uebereinstimmung zwischen carcinomatöser Erkrankung des Ductus thoracicus und der entsprechenden Venenerkrankung geht vollends aus der genauen makroskopischen Beschreibung hervor, die Weigert¹⁾ in seinem Falle, in dem ein Rectumcarcinom sekundär eine carcinomatöse Degeneration des Ductus thoracicus veranlasst hatte, gegeben. Oberhalb des Zwerchfells war der Ductus thoracicus völlig durch Tumormassen obliteriert, nach unten zu ragte die grau-rötliche Ausfüllungsmasse des Brustganges frei in das Lumen des erweiterten Gangabschnittes hinein.

Es liegt also bisher kein Grund zu der Annahme vor, dass die Lymphgefäßerkrankung gegenüber der entsprechenden an der Vene einen differenten anatomischen Charakter trägt. Es ist daher auch der Schluss nicht gestattet, dass stets die Tumorzellen erst sekundär in die Wand des bereits obliterierten Blutgefässes gelangt, während an den Lymphgefässen der Einbruch der Zellelemente zu einer Zeit erfolgt, ehe eine Obliteration des Lumens sich gebildet hat. Und doch lehrt die klinische Erfahrung in so überaus zahlreichen Fällen, dass bei Carcinomen die Metastasierung am zeitigsten und häufig ausschliesslich auf dem Wege der Lymphgefässe erfolgt. Von den mannigfachen Gründen, die als eine Erklärung für diesen scheinbaren Widerspruch zwischen dem pathologisch-anatomischen Befund und der klinischen Erfahrung sich beibringen liessen, möchte ich nur auf einen näher eingehen, der anatomische Verhältnisse, vor allem die Verästelung und den Aufbau der Blut- bzw.

1) Virchow's Archiv. Bd. 79.

Beiträge zur klin. Chirurgie. XVIII. 3.

Lymphgefässe berücksichtigt. Ich stütze mich hierbei auf die Untersuchungen von S a p p e y, welche, insofern grössere Lymphgefässe und Lymphstämme in Frage kommen, wohl allgemeinsten Anerkennung sich erfreuen.

Die aus den Lymphkapillaren hervorgegangenen Lymphgefässästchen treten zu grösseren Lymphgefässstämmen zusammen, die eine sehr charakteristische A n o r d n u n g und Form, zugleich aber auch einen sehr charakteristischen Verlauf und Bau besitzen. Verfolgen wir zunächst die Lymphgefässe der Haut, so unterscheidet man bekanntlich zwischen subkutanen und subaponeurotischen Strängen, die völlig getrennt von einander ohne Anastomosen verbleiben und einen gesonderten Abfluss in die betreffenden Lymphdrüsen besitzen. Ähnlich an den Eingeweiden bleiben die grösseren Lymphgefässe der Schleimhaut von denen der Muscularis und Serosa getrennt und haben einen getrennten Abfluss in Lymphdrüsen.

Der Verlauf der Lymphgefässstämmen ist ein geradliniger, sie bilden wie Gegenbauer (S. 759) sich ausspricht „strangförmige Züge,“ die nach Sappey weder arkadenförmige Anastomosen wie die Arterien, noch quere wie die Venen bilden. Die parallel neben einander verlaufenden Lymphgefässe spalten sich höchstens ihrer Längsrichtung entsprechend; die Aeste treten mit benachbarten von ähnlichem Verlaufe in Verbindung oder vereinigen sich wieder in der Längsrichtung des alten Gefässstammes. Dadurch werden Formen der Anastomose gebildet, die Sappey als „anastomoses par convergence et par communication longitudinale“ bezeichnet. Die hierbei sich bildenden Geflechte besitzen grosse elliptische Maschen, deren Längsachse dem Gefässverlauf zur Lymphdrüse entspricht. Ein Blick auf die herrlichen Tafeln des Sappey'schen Werkes gewährt die beste Vorstellung von der Anordnung und dem Verlauf der Lymphgefässe, die nach Gegenbauer (S. 759) „ziemliche Verschiedenheiten von den gleichen Verhältnissen des Blutgefässsystemes“ darbieten.

Sehr bemerkenswert sind ferner Form und Bau der Lymphgefässe. An parenchymatösen Organen zum Beispiel, sind sie im Gebiete der Drüsensubstanz cylindrisch, sie nehmen ein perlschnurartiges Aussehen an der Oberfläche der Drüse oder am Hilus derselben an. Allgemein gesagt verändert sich die cylindrische Form des Lymphgefässes, sobald der Ge-

fässsstamm dasjenige Gewebsgebiet verlässt, in dem seine Wurzeln liegen. Also in der Haut besitzen schon die im subkutanen Gewebe gelegenen Lymphgefässstämme eine perlschnurartige Form. Diese abweichende Form ist von dem besonderen Bau der Lymphgefässe an den besagten Stellen abhängig. Hier verfügen die Lymphgefässe über Klappen, welche nicht nur viel zahlreicher, sondern auch viel regelmässiger angeordnet sind als an den entsprechenden Venen. Sie stehen meistens in Form zweier Klappen einander gegenüber und setzen dem Rückflusse des Lymphstromes einen viel wirksameren Widerstand entgegen, als die Venenklappen dem Blutstrom. Sappey hat dies experimentell erhärtet und führt hierauf die bekannte Erscheinung zurück, dass die Injektion der Lymphgefässwurzeln von den Lymphgefässstämmen nicht gelingt. Eher zerreisst die Gefässwand, als dass der Klappenwiderstand überwunden wird. Sappey schliesst seine interessanten Auseinandersetzungen über Zahl, Bau und Anordnung der Lymphgefässklappen mit den bemerkenswerten Worten (S. 28): „*Leur destination est évidente; en s'opposant au reflux de la lymphe elles favorisent sa progression, tout ébranlement communiqué aux parois des vaisseaux, la moindre compression, le plus léger frottement de la part des parties voisines jouant dans ces conditions à l'égard de ceux-ci le rôle d'un agent d'impulsion.*“

Ich kann es mir wohl ersparen die abweichenden Verhältnisse an den Venen in gleicher Ausführlichkeit anzuführen. Die Venen bilden bekanntlich zahlreiche Anastomosen; die oberflächlichen und tiefen Venen treten in ausgedehntester Masse mit einander in Verbindung, die Venen, besonders die kleinen sind an vielen Stellen des Körpers klappenlos oder besitzen nur mangelhaft entwickelte, leicht insufficient werdende Klappen, sie setzen daher dem Rückstrome des Blutes nur einen geringen Widerstand entgegen. Die beste Illustration dieser Verhältnisse wird durch die Erfahrungen geboten, welche man bei dem „retrograden Transport“ an Blut- und Lymphgefässen gesammelt hat. Es ist wohl sicher kein Zufall, dass wenn ein „retrograder Transport“ in die Venen erfolgt, die Venenbahn in der Regel offen, wenn

aber ein solcher in die Lymphgefässe statt hat, die Hauptbahn meistens verschlossen ist. Diese Thatsachen werden übereinstimmend von v. Recklinghausen, Arnold, Orth, Vogel, Heller u. a. erwähnt.

Unter Berücksichtigung der oben wiedergegebenen Darstellung von Sappey verstehen wir sehr wohl, dass ein „retrograder Transport“ in diese feinsten Lymphgefässe der Lunge, Niere, Leber etc. möglich ist, sobald eine Hauptbahn für die betreffenden Organe an ihrer Austrittsstelle verstopft ist; die im Parenchym verlaufenden Lymphgefässe sind eben klappenlos. Ein „retrograder Transport“ bei offener Bahn an grösseren Lymphgefässen wie an den Venen ist jedoch der Klappen wegen unmöglich.

Speziell Arnold's experimentelle Untersuchungen über den „retrograden Transport“ von korpuskulären Elementen innerhalb der Venen haben für unseren Gegenstand noch eine besondere Bedeutung. Nahm Arnold Injektionen von Weizengries von den Körperven aus vor, so liessen sich nach dem bald eintretenden Tode der Versuchstiere die Weizenkörner fast in sämtlichen Körperven nachweisen. Die Verteilung im Venensystem war zum Teil von der Injektionsstelle beeinflusst. Unterbrach nun Arnold die Injektionen, sobald die Versuchstiere beginnende Atemnot zeigten, und liess er solche Tiere mehrere Stunden oder Tage nach dem Versuch leben, so war das Ergebnis der Untersuchungen am Venensystem ein wesentlich anderes (S. 400). „In den grösseren Venenstämmen wurden grössere Körnerhaufen viel seltener, am ehesten noch an den Teilungsstellen wahrgenommen; dieselben lagen aber nicht im Lumen, sondern schienen an der Wand zu haften; nur in den kleineren und kleinsten Venenzweigen waren die Körner mehr central gelagert und erfüllten die Lumina derselben mehr oder weniger vollständig.“ Also schreibt Arnold (S. 402): „schon bei mässigen Druckschwankungen kommt ein rückläufiger Transport in den Venen vor. Eine der auffallendsten Erscheinungen bei diesen Vorgängen ist die, dass die korpuskulären Gebilde nicht nur innerhalb grösserer, dem Herzen näher gelegenen Venenstämmen rückläufig transportiert, sondern auch in kleinere Gefässe in dieser Richtung verschleppt und in diesen eingekeilt werden.“ Endlich erwähnt Arnold, dass die an der Wand der Venen haftenden Körnermassen nach Aufhebung der Druckschwankung „zunächst an Ort und Stelle liegen bleiben, um vielleicht mit der nächsten rückläufigen Welle weiter nach der Peripherie befördert zu werden, bis sie schliess-

lich in den feineren Verzweigungen stecken bleiben.“ Hier handelt es sich also um ein „stationsweises Vorrücken“ von Körperelementen nach der Peripherie des Venensystems, das wiederholten Druckschwankungen des Venenstromes seine Entstehung verdankt. Es ist endlich zu berücksichtigen, dass in den Hauptvenenstämmen „der Blutdruck bei ruhiger Strömung minimal, bald positiv, bald negativ ist“ (v. Recklinghausen S. 506). Lücke hat die bemerkenswerte Beobachtung beim Menschen gemacht, dass der Blutdruck der Nierenvene so gering ist, dass eine Durchtrennung derselben hart an ihrer Einmündungsstelle in die Cava inferior trotz fehlgeschlagener Unterbindung einen Blutaustritt aus derselben nicht zur Folge hatte (citirt nach v. Recklinghausen).

Nach dieser Abschweifung in die normale Anatomie der Blut- und Lymphgefäße, ferner in das Gebiet der pathologischen und experimentellen Erfahrungen über den „retrograden Transport“ dürfte es sich empfehlen, die Frage von neuem aufzuwerfen, warum Geschwulstzellen, welche in die Lymph- und Blutgefäße fast gleichzeitig eindringen, rascher durch die Lymph- als die Blutwege zur Dissemination kommen können. Die anatomische Struktur der Lymphgefäße, deren Verlauf und Anordnung sind derart, dass körperliche Elemente, welche einmal in ein mit Klappen versehenes Lymphgefäß gelangen, wenigstens bis zur nächsten Lymphdrüse fortbewegt werden müssen. Diese Thatsache stimmt für Entzündungserreger, Pigmentkörner ebenso wie für Geschwulstzellen und bedarf nach den obigen Auseinandersetzungen keiner weiteren Erklärung. Für die Venen dagegen besteht das gleiche Verhältnis nicht, im Gegenteil schon geringfügige Druckschwankungen des Blutstromes genügen, um Tumorelemente, welche in das Venenlumen gelangen, wieder centrifugalwärts in die feinsten Venenästchen einzutreiben und festzukeilen. Bei den zahlreichen Anastomosen, die zwischen den Venen, auch in verschiedenen tiefen Gewebsschichten bestehen, wird sicherlich ein Gefäßgebiet rasch ausgeschaltet, in dem durch das allmähliche Einwuchern von Geschwulstelementen Hindernisse für die Blutbewegung erzeugt werden. Aus allen diesen Gründen möchte ich der Vermutung Raum geben, dass die ausgedehnte, herdweise Ausbreitung einer malignen Geschwulst zum grössten Teil auf Kosten der Venen und nicht der Lymphgefäße zu setzen ist. Aber nicht allein die flächenhafte Ausbreitung, auch das Tiefenwachstum ist sicherlich durch die Venenerkrankung begünstigt, da Anastomosen zwischen den in ver-

schiedenen Gewebsschichten verlaufenden Lymphgefässen nicht bestehen. Ich verweise auf die bekannten klinischen Erfahrungen an Mammacarcinomen, die zahlreiche regionäre Metastasen („cancer en cuirasse“) veranlassen, Verwachsungen mit dem M. pectoralis und der Brustwand eingehen und innerhalb derselben weiterwuchern. Die soeben vorgetragenen Vermutungen sind schon längst von Billroth, W. Müller¹⁾ und von Winiwarter ausgesprochen worden. Man beachte z. B. folgende Schilderung, die Billroth von einem „infiltrierenden Carcinom der Mamma“ (S. 111) giebt. „Hierbei kommt es bald früher, bald später zu Infiltration der Cutis, der retromammären Fascie, des M. pectoralis. Diese Ausbreitung erfolgt indes keineswegs immer gleichmässig nach allen Richtungen, sondern häufig in Form von Strängen, welche strahlenförmig vom Carcinomherd in die Nachbargewebe eindringen, weit häufiger diskontinuierlich in Form von Knötchen, welche wie ein papulöses Exanthem, rings um das Carcinom auftreten, sich in immer weiteren Kreisen um den primären Herd verbreiten; dazwischen können längere Zeit ganz gesunde Partien stehen bleiben, bis endlich die Knötchen zu einem grossen, wenn das Leben lange dauert, schliesslich konfluierenden Knotenpanzer werden. Wenn man das an der Haut sieht, so kann man in der Regel darauf rechnen, dass es ebenso in der Tiefe, im Zellgewebe, im Muskel aussieht.“ Billroth verweist bei dieser Schilderung auf einen sehr bemerkenswerten Fall (S. 167), in dem „ein doppelseitiger infiltrierter Brustkrebs mit Infiltration der Haut und strahlenförmiger Ausbreitung“ vorlag. Die Achseldrüsen beiderseits waren zu „erbsen- bis bohngrossen Knoten“ degeneriert. Dagegen waren M. pectoralis und Pleura costalis beiderseits von kolossalen Massen kleiner Krebsknötchen infiltriert. Metastasen in der Lunge und an der Pleura pulmonalis fehlten. Berücksichtigt man die Ausbreitung der Lymph- und Blutgefässe in der Cutis, Mamma, Brustwand und Pleura, so geht man sicher wohl nicht fehl, wenn man entgegen Billroth annimmt, dass Venen und nicht Lymphgefässe die Verbreitung der „infiltrierenden Carcinome“ vermitteln. v. Winiwarter (S. 61) spricht sich auch in diesem Sinne aus, wenn er schreibt: „Bisweilen sind in der Haut die Knötchen eigentümlich dendritisch angeordnet, so dass man unwillkürlich an einen Zusammenhang mit Blutgefässen denken muss,

1) Ueber die Entwicklung des Achseldrüsen- und Brustdrüsenkrebses. Zeitschrift für rationelle Med. 3. R. Bd. XX. 1863.

der ja nach den bisherigen Erfahrungen am wahrscheinlichsten ist.“ Es sei mir gestattet, einige ausserordentlich lehrreiche Fälle von v. Winiwarter hier anzuführen, die für die vorliegende Frage von grundlegender Bedeutung sind.

1. (Fall Nr. 60. Tab. 2.) „Die rechte Brust diffus, total infiltriert seit 1 Jahr 3 Monaten, carcinomatöse Degeneration der Intercostalmuskeln, der Rippen, Knoten in der Pleura der kranken Seite. Keine Spur von Drüseninfiltration“. (Durch die Sektion nachgewiesen!)

2. (Fall Nr. 20. Tab. 1.) Frau von 48 Jahren. „In der rechten Brust ein Knoten, der seit 7 Jahren besteht: in der linken eine mannsfaustgrosse, unverschiebbare, ulcerierte Geschwulst seit 1 Jahre; eine Menge miliärer bis kirschkern grosser Knoten unter der Haut verschiebbar, in der Umgebung der Geschwulst keine Drüsenschwellung“.

3. (Fall Nr. 18. Tab. 1.) „Frau von 52 Jahren. Seit 3 Jahren krank. Handteller-grosse Ulceration an der Uebergangsfalte zwischen Brust und Thorax; in der Umgebung bis zum Hals massenhafte Knötchen in der Haut. Keine Drüsenschwellung“.

In allen von v. Winiwarter mitgeteilten Fällen von Mammacarcinom, in denen die Erkrankung sehr langsam (bis 10 Jahre) verlief, in denen auch Drüsenschwellungen fehlten, handelte es sich um Skirrhen der Mamma. Er stellt zwei klinisch verschieden verlaufende Formen von Mammacarcinom auf. Bei der einen kommt es zu einer starken, regionären Ausbreitung, Lymphdrüsenerkrankung tritt spät oder gar nicht ein. Diese Form verläuft langsamer und bleibt nach der Operation länger recidivfrei. Bei der anderen Form pflegt die lokale Ausbreitung geringfügiger zu sein, die Lymphdrüsenerkrankung tritt rascher ein, desgleichen das Recidiv nach der Operation.

Selbstverständlich liegt es mir fern, behaupten zu wollen, dass der Venenerkrankung nur eine Bedeutung für die lokale Ausbreitung der malignen Neubildung zukommt. Ich habe im Gegenteil bereits wiederholt darauf hingewiesen, wie die Venenerkrankung im Gebiete der primären Geschwulst zur Bildung von Körpermetastasen mit Umgehung der Lymphdrüsen führen kann. Bei Sarcomen die in Geweben sich entwickeln, in denen Lymphgefässe fehlen, ist dies sogar die Regel. Kann die Bedeutung der lokalen Gefässerkrankung auch bei Carcinomen besser erläutert werden, als durch den bekannten Fall von Arnold, in welchem ein Mammacarcinom, das zur Infiltration der Achsel- und Halsdrüsen geführt

hatte, eine isolierte metastatische Erkrankung des Sinus longitudinalis veranlasst hatte. Die in die Venenbahn eingebrochene Carcinommasse ist retrograd in den Sinus longitudinalis verschleppt worden. In einem der ersten Fälle von Rectumcarcinom, in welchem Herr Hofrat Kraske mit Erfolg die „sakrale Methode“ zur Exstirpation desselben verwandte, überlebte der Kranke den Eingriff fast vier Jahre und ging schliesslich an einer solitären Gehirnmetastase zu Grunde, ohne dass ein lokales Recidiv oder Lymphdrüsenerkrankungen bei der Sektion nachweisbar gewesen wären. Derartige Fälle liessen sich ungezählte aus der Litteratur zusammenstellen. Sie alle beweisen, dass in der That in vielen Fällen die lokale Blutgefässalteration den Ausgangspunkt der Körpermetastasen darstellt.

Zum Schluss nur noch einige Worte über die bereits oben citierte paradox klingende Beobachtung Virchow's: „Gerade in ausgezeichneten Fällen von Venen- oder Lymphgefässkrebs finden sich oft gar keine oder sehr wenige und kleine metastatische Knoten, während umgekehrt bei sehr ausgesprochener Multiplicität der Metastasen solche Affektionen ganz und gar fehlen können.“ Ausser von Virchow sind in neuerer Zeit ähnliche Mitteilungen u. a. von Beneke und Wölfler gemacht worden. Beneke beschreibt (S. 284) einen Fall von linksseitigem Nierenkrebs, der eine totale Thrombose der Vena renalis und der Cava inferior bis zum Zwerchfelle verursacht hatte. Der Thrombus war von Krebszellen durchsetzt, nur die äusserste Spitze desselben centralwärts setzte sich allein aus Fibrin und weissen Blutzellen zusammen und gewährte gleichsam einen Schutz gegen das Eindringen der Geschwulstzellen in die freie Blutbahn. That-sächlich fehlten auch Lungenmetastasen. Noch auffallender ist folgende von Wölfler mitgeteilte Beobachtung (S. 812) bei der ein Riesenzellensarcom der ersten Schilddrüsenhälfte vorlag. Ich teile dieselbe ausführlicher mit.

Schon bei der am 16. Mai 1880 vorgenommenen Geschwulstexstirpation fand sich die Vena jugularis interna in einen vom Geschwulstgewebe erfüllten, daumendicken Strang verwandelt. Auch die zu ihr ziehenden Venenäste waren von der Geschwulstmasse vollgepfropft. Bei den Manipulationen an der Vene löste sich ein Stückchen der Geschwulst ab und fiel in einen tieferen, dem Herzen näher gelegenen Abschnitt der Vene herab. „Wir fürchteten“, schreibt Wölfler, „dass sofort der Tod durch Lungenembolie eintreten würde. Allein es er-

folgte keine Reaktion. Es fand offenbar nicht mehr die normale Cirkulation statt. Da sah man nun die von Geschwulstmassen erfüllte Vene und konnte die weisslich durchscheinenden Massen, wie hinter einem Schleier, bei der Respiration auf- und absteigen sehen“. Die Heilung der Operationswunde erfolgte ohne Störung und die Patientin blieb zunächst frei von Beschwerden. Erst im Dezember 1880, etwa einem halben Jahre nach der ersten Operation, bildete sich ein lokales Recidiv aus, welches schliesslich Luft- und Speiseröhre perforierte.

Bei der Autopsie fand sich ausser der recidivierenden Geschwulst mit ihren Fortsätzen nach dem Larynx und dem Pharynx, eine Geschwulstthrombose der Vena jugularis communis, der Vena facialis communis, der Vena facialis posterior, der Vena jugularis interna, eines Theiles des Sinus sigmoideus sinister, ferner der Vena subclavia sin. des Plexus venosus thyroideus imus und endlich der Vena cava superior. Der Geschwulstthrombus der Vena cava superior reichte bis zur Einmündung des Gefässes in den rechten Vorhof und endete hier konisch zugespitzt. Trotz dieser gewaltigen Ausdehnung der Geschwulst in der Venenbahn, ja selbst bis zum r. Vorhof fehlten Lungenmetastasen, es fand sich nur ein erbsengrosses metastatisches Knötchen auf der Innenfläche der Dura mater, welches wohl durch retrograden Transport zu Stande gekommen ist.

Berücksichtigt man solche Erfahrungen, so erlangen wir ein Verständnis für die merkwürdige Erscheinung, dass Peniscarcinome, bei denen die kavernösen Bluträume mit Carcinomzellen erfüllt sein können, dessenungeachtet so selten Körpermetastasen verursachen. Wohl nirgends am Körper lässt sich deutlicher und schöner die Injektion venöser Bluträume mit Carcinomzellen, bereits im Beginne des Leidens, als am Penis nachweisen. v. Winiwarter teilt in seiner Statistik der Carcinome mit, dass unter den 17 Fällen von Carcinom der äusseren Genitalien, die er zu sehen Gelegenheit hatte, nur bei einem Kranken post mortem eine Körpermetastase und zwar in der Lunge nachzuweisen gewesen ist (S. 270). Dagegen hatten sämtliche an Recidiv erkrankten und an demselben verstorbenen Individuen Drüsen carcinome der Inguinalgegend. Ja die lokale Zerstörung kann den gewaltigsten Umfang annehmen, ohne dass Körpermetastasen auftreten. v. Winiwarter schildert einen derartigen Fall, in dem eine amputatio penis an der Wurzel des Gliedes wegen eines bis auf die Corpora cavernosa und die Urethra greifenden Carcinoms vorgenommen werden musste. Der Kranke überlebte die Operation drei Jahre und einen Monat, trotzdem dass ein Jahr nach derselben schon ein geschwüriger

Aufbruch carcinomatöser Lymphdrüsen erfolgt war. Unter der Symphyse hatte sich eine grosse jauchende Höhle gebildet, die bis zum Blasenhalss sich erstreckte und dessenungeachtet starb der Kranke, ohne dass eine einzige Körpermetastase vorhanden gewesen wäre. Auch an hiesiger Klinik haben wir einen ähnlichen Fall von Carcinom der äusseren Genitalien einer Frau beobachtet, die lokal die ausgedehntesten Zerstörungen am Damm, am Anus und Rectum veranlasst hatte. Mikroskopisch war ein Einwuchern von Geschwulstzellen in die Venen nachgewiesen worden und doch war das Ergebnis der Autopsie, soweit Körpermetastasen in Frage kamen, ein negatives. Demgegenüber stehen wieder Fälle, wie sie K o c h e r beschrieben hat ¹⁾. Wegen Peniscarcinomes nahm K o c h e r eine Amputatio penis vor. Es bildete sich unter dem Schambogen ein Recidiv aus, welches extirpiert wurde. Der Kranke ging zu Grunde und die Autopsie wies multiple Körpermetastasen in Lunge, Pleura etc. auf, ohne dass eine Lymphdrüsenmetastase bestanden hätte.

Die voranstehenden Erörterungen haben uns eine Reihe von Thatsachen kennen gelehrt, die das zeitige Auftreten von Lymphdrüsenmetastasen bei malignen Geschwülsten erklären. Wir vermögen aber nur Vermutungen über die Ursachen der Erscheinung aufzustellen, dass andererseits trotz ausgiebiger Beteiligung des Venensystems an der bösartigen Neubildung, allgemeine Metastasen fehlen können. Es wäre von grösster praktischer Bedeutung festzustellen, unter welchen Umständen die carcinomatöse Venenerkrankung den Anlass zu Metastasenbildung abgibt. Damit würde uns ein besseres Verständnis für die Erscheinung der „akuten miliaren Carcinose“ eröffnet werden, über welche in jüngster Zeit K a n t o r o w i c z, ein Schüler W e i g e r t's, sich so ausführlich verbreitet hat. Vor allen Dingen würden wir auch einen besseren Einblick in den verschiedenen Verlauf von Carcinom und Sarkom gelangen. Bei allen derartigen Erwägungen dürfen wir aber nicht den bekannten Ausspruch von T h i e r s c h aus den Augen verlieren (S. 71). „Unter den zelligen Gebilden, welche in die Cirkulationswege eindringen, werden nun viele sein, deren Entwicklungsfähigkeit längst abgelaufen, die also auch nicht zum Ausgangspunkte neuer Ablagerungen werden können. Viele hingegen werden in einem Augenblick hereingeschwemmt

1) Cit. nach K a u f m a n n. Deutsche Chirurgie. Krankheiten der Harnröhre. S. 704.

werden, in welchem sie im Begriffe waren, sich zu vermehren und ich sehe nicht ein, warum sie diese Fähigkeit durch einen kurzen Transport in den Strom der Lymphe oder des Blutes einbüßen sollten, warum sie nicht namentlich in dem lockeren spongiösen Bindegewebe, welches die Lymphbahnen umgiebt und ausfüllt, ihre Entwicklungsvorgänge fortsetzen sollten“. Seitdem nunmehr die Transplantationshypothese so fest begründet ist, haben wir auch eine wohl gestützte anatomische Grundlage für die Entstehung und Ausbildung der Metastasen gewonnen. Ungelöst ist allein die Frage geblieben, warum oft Jahre vergehen müssen, ehe die Ausbildung der Metastasen sich objektiv bemerkbar macht. Sollte der Grund auch für diese Erscheinung nicht in den spezifischen Gefäßveränderungen zu suchen sein, welche lange latent bleiben können, bis vielleicht ein äusserer Anlass die Geschwulstzellen wieder in den Kreislauf befördert?

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXIII—XXVIII.

Taf. XXIII.

Fig. 1. Oesophaguscarcinom: Carcinomatöse Venenthrombose mit gut entwickeltem Stroma.

Fig. 2. Carcinom des M. pectoralis nach Mammacarcinom. Carcinomatöse Venenthrombose. Arterien frei.

Taf. XXIV.

Fig. 1. Mammacarcinom. Krebsig degenerierte Arterie.

Fig. 2. Zungencarcinom. „Endophlebitis carcinomatosa“.

Taf. XXV.

Fig. 1. Zungencarcinom. Direkter Einbruch von Carcinomzellen in kleine Vene.

Fig. 2. Recidivierendes Hautcarcinom der Nase. Sekundärer Einbruch von Carcinom in thrombosierte Vene.

Taf. XXVI.

Fig. 1. Carcinom der grossen Schamlippe. Krebsig degenerierte Vene.

Taf. XXVII.

Fig. 1. Subunguales Sarkom der grossen Zehe. Sarkomatös entartete Vene.

Fig. 2. Rectumcarcinom. Einbruch von Carcinomzellen in eine Vene mit gewucherter „Intima“.

Taf. XXVIII. Sekundäres Nierencarcinom.

Fig. 1. Partiell obturierender Embolus in einer kleinen Nierenarterie.

Fig. 2. Direkter Einbruch eines Carcinomherdes in eine grössere Nierenarterie.

Litteratur.

- 1) Virchow. Die krankhaften Geschwülste. Berlin 1863.
- 2) —. Die Entwicklungsgeschichte des Krebses. Virchow's Archiv. Bd. 1.
- 3) —. Ueber die akute Entzündg. der Arterien. Virchow's Archiv. Bd. 1.
- 4) —. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Hamm 1862.
- 5) Westhoff. Mikroskopische onderzoekingen over de ontaarding van aderen in kanker. Utrecht 1860.
- 6) Andral. Hématologie patholog. 1843.
- 7) Boureff. Thèse de la métastase de cancer. Strassburg 1859.
- 8) Cruveilhier. Anatomie patholog. Paris 1832–1842.
- 9) Bérard. Dict. de médecine. Tom VI. Paris 1834.
- 10) Carswell. Patholog. Anatomy. Art. carcinoma. Fasc. II.
- 11) Velpeau. Citirt nach Virchow. Revue méd. Tom I. Virchow's Archiv. Bd. I. Seite 112.
- 12) Lebert. Physiologie path. 1845.
- 13) Langenbeck. Schmidt's Jahrbücher 1840.
- 14) H. Meyer. Krebsige Phlebitis. Zeitschrift der rationellen Medicin. 1853. Seite 136.
- 15) Rokitansky. Handbuch der pathologischen Anatomie. Bd. II. 1844. S. 651.
- 16) Hasse. Anat. Beschreibungen der Krankheiten der Cirkulations- und Respirationsorgane. Leipzig 1841. Seite 42.
- 17) Sick. Beiträge zur Lehre vom Venenkrebs. Tübingen 1862.
- 18) Broca: Anatomie pathologique du Cancer. Mémoires de l'académie de médecine 1852.
- 19) —. Traité des Tumeurs. Paris 1866. Tom I. Seite 209.
- 20) Zenker. Zur Lehre von der Metastasenbildung der Sarkome. Virchow's Archiv. Bd. 120. Seite 68.
- 21) Andree. Beitrag zur Lehre von der Entstehung der Geschwulstmetastasen auf embolischem Wege. Virchow's Archiv. Bd. 61. Seite 383.
- 22) Weber. Zur Geschichte des Enchondroms, namentlich in Bezug auf dessen hereditäres Vorkommen und sekundäre Verbreitung in inneren Organen durch Embolie. Virchow's Archiv. Bd. 35. Seite 501.
- 23) Spaeth. Carcinom im Innern der Venen des Pfortadergebietes. Virchow's Archiv. Bd. 35. S. 432.
- 24) Lucke. Beiträge zur Geschwulstlehre. Virchow's Arch. Bd. 35. S. 524.
- 25) —. Die Lehre von den Geschwülsten in anatomischer und klinischer Beziehung. Erlangen 1869.

- 26) A c k e r. Deutsches Archiv für klinische Medicin. Bd. 11. Seite 173.
Zur Pathogenese der Geschwulstmetastasen.
- 27) W ö l f l e r. Ueber die Entwicklung und den Bau des Kropfes. Langenbeck's Archiv. Bd. 29. Seite 1 und 754.
- 28) P a w l i c k i. Berliner klinische Wochenschrift. Bd. 4. Seite 34.
- 29) R i e d e r. Dissert. Ueber embolische Geschwulstmetastasen. Dorpat 1878.
- 30) L a v e r a n. Gazette hebdomadaire. 1869. Nr. 33.
- 31) F e l t z. Traité clinique et expérimentale des embolies capillaires. Edit. II. Paris 1870. pag. 227. (citirt nach Rieder).
- 32) B i r c h - H i r s c h f e l d. Archiv für Heilkunde. Bd. 10. 6. pag. 537.
- 33) Z a h n. Beiträge zur Histogenese der Carcinome. Virchow's Archiv. Bd. 117. Seite 209.
- 34) —. Ueber Geschwulstmetastase durch Kapillarembolie. Virchow's Arch. Bd. 117. Seite 1.
- 35) —. Ueber 2 Fälle von Perforation der Aorta bei Oesophaguskrebs. Virchow's Archiv. Bd. 117. Seite 221.
- 36) —. Allgemeine Geschwulstlehre. Deutsche Chirurgie. Lieferung 22. 1896.
- 37) C o r n i l. Histologie des Tumeurs. Journal de l'anatomie de Robin. 1865. 4. und 5.
- 38) F r i e d r e i c h. Beiträge zur Pathologie des Krebses. Virchow's Arch. Bd. 36. S. 564.
- 39) S i c k. Zur Entwicklungsgeschichte von Krebs, Eiter und Sarkom nebst einem Fall von Venenkrebs. Virchow's Archiv. Bd. 31. Seite 265.
- 40) G u s s e n b a u e r. Ein Beitrag zur Lehre von der Verbreitung des Epithelkrebses auf Lymphdrüsen. Langenbeck's Archiv. Bd. 14. Seite 561.
- 41) B i l l r o t h. Beiträge zur path. Histologie. Berlin 1850.
- 42) —. Neue Beobachtung über die feinere Struktur pathologisch veränderter Lymphdrüsen. Virchow's Archiv. 21. S. 423.
- 43) O. W e b e r. Ueber die Beteiligung der Gefäße, besonders der Kapillaren an den Neubildungen. Bd. 29. Seite 84.
- 44) —. Ueber die Entwicklung des Krebses an den innern Organen nebst Bemerkung über die Struktur der Leber und Lunge. Virchow's Arch. Bd. 29. S. 163.
- 45) B i r c h - H i r s c h f e l d. Realencyklopädie. 3. Aufl. 1894. Artikel Carcinom.
- 46) H e t t i n g e r. Ein Beitrag zur patholog. Anatomie des Parotistumors. Dissertation. Würzburg 1892.
- 47) K a n t o r o w i c z. Zur Pathogenese der akuten allgemeinen Carcinomatose und zur Kasuistik seltener Krebsmetastasen. Centralblatt für Allgemeine Pathologie und patholog. Anatomie. Bd. 4. 1893.
- 48) M ü l l e r. Beiträge zur Kenntnis der Metastasenbildung maligner Tumoren. Bern 1892. Dissertation.
- 49) P o l l a c k. Ueber metastatische Lungentumoren. Doktordissertation. Heidelberg 1893.
- 50) C o n s t e i n. Die Lokalisation von Geschwulstmetastasen an prädisponierten Stellen des Körpers. Dissertation. Jena 1891.

- 51) Frank Beitrag zur Lehre von der Metastasenbildung beim Carcinom. Dissertation. Erlangen 1893.
- 52) Westphalen. Histologische Untersuchungen über den Bau einiger Arterien. Dissertation. Dorpat 1886.
- 53) Plotnikow. Untersuchungen über die Vasa vasorum. Dissertation. Dorpat 1884.
- 54) Edel. Kasuistischer Beitrag zur Carcinomentwicklung. Dissertation. Berlin 1891.
- 55) Sturzenegger. Beiträge zur Krebsmetastase. Dissertation. Zürich 1892.
- 56) Thormählen. Ueber sekundären Lungenkrebs. Dissertation. Göttingen 1885.
- 57) Buhler. Ueber die Verbreitung des Carcinoms im Allgemeinen. Doktordissertation. Erlangen 1891.
- 58) Christiani. Ein Fall von periostalem Sarkom des Femur mit einer Metastase an einer Klappe der Vena femoralis. Doktordissertation. Würzburg 1889.
- 59) Pieck. Ein Fall von fieberhafter disseminierter Miliarcarcinose. Dissertation. Königsberg 1891.
- 60) Stroebe. Neuere Arbeiten über Histogenese und Aetiologie des Carcinoms. Centralblatt für allgemeine Pathologie und patholog. Anatomie. Bd. 2. 1891.
- 61) Meissner. Ueber elastische Fasern in gesunder und kranker Haut. Dermatologische Zeitschrift von Lassar. Bd. 3.
- 62) Schüppel. Zur Lehre von der Histogenese des Leberkrebses. Archiv der Heilkunde. Bd. 9. 1868. Seite 387.
- 63) Thiersch. Der Epithelialkrebs, namentlich der Haut. Leipzig 1865.
- 64) Beneke. Die Ursachen der Thrombusorganisation. Ziegler's Beiträge. Seite 95. Bd. 7.
- 65) Leydhecker. Ueber einen Fall von Carcinom des Ductus thoracicus. Virchow's Archiv. Bd. 134. Seite 118.
- 66) Siegert. Zur Histogenese des primären Lungenkrebses. Virchow's Archiv. Bd. 134. Seite 287.
- 67) Vogel. Ueber die Bedeutung der retrograden Metastase innerhalb der Lymphbahn für die Kenntnis des Lymphgefäßsystems der parenchymatösen Organe. Virchow's Archiv. Bd. 125. Seite 495.
- 68) Martin B. Schmidt. Ueber die Altersveränderungen der elastischen Fasern in der Haut. Virchow's Archiv. Bd. 125. Seite 239.
- 69) Hauser. Das Cylinderepithelcarcinom des Magens und des Dickdarms. Jena 1890.
- 70) —. Zur Histogenese des Krebses. Virchow's Archiv. Bd. 138. Seite 482.
- 71) Hektoen. Carcinom des Ductus thoracicus. Virchow's Archiv. Bd. 135. Seite 357.
- 72) Ribbert. Beiträge zur Histogenese des Carcinoms. Virchow's Arch. Bd. 135. Seite 433.
- 73) Petrick. Ueber die Verbreitung des Carcinoms in den Lymphdrüsen. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Seite 530.

74) Joerr s. Ueber die heutige Prognose der Exstirpatio Mammae carcinomatosae. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 44. Seite 101.

75) Schmid. Zur Statistik der Mammacarcinome und deren Heilung. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 26. Seite 139.

76) König. Ueber die Prognose der Carcinome nach chirurgischen Eingriffen. Langenbeck's Archiv. 1888. pag. 461.

77) Rieffel. Des quelques points relatifs aux récidives et aux généralisations des cancers du sein chez la femme. Thèse Paris 1890.

78) Gussenbauer. Ueber die Entwicklung der sekundären Lymphgeschwülste. Zeitschrift für Heilkunde. Bd. 2. 1881. Seite 17.

79) Boll. Das Prinzip des Wachstums. Berlin 1876.

80) v. Winiwarter. Beiträge zur Statistik der Carcinome. Stuttgart 1878.

81) Köster. Die Entwicklung der Carcinome und Sarkome. Würzburg 1869.

82) Gussenbauer. Ueber die Pigmentbildung in melanotischen Sarkomen und einfachen Melanomen der Haut. Virchow's Archiv. Bd. 63. S. 322.

83) Winter. Ueber die Recidive des Uteruskrebses, insbesondere über Imprecidive. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie. Bd. 27. Seite 101.

84) Jenny. Beiträge zur Lehre vom Carcinom. Langenbeck's Archiv. Bd. 51.

85) Klebs. Ueber das Wesen und die Erkennung der Carcinombildung. Deutsche med. Wochenschrift. 1890. N. 24, 25, 32.

86) O. Israel. Ueber die ersten Anfänge des Magenkrebses. Berliner klinische Wochenschrift. 1890. Nr. 29.

87) Heidenhain. Ueber die Ursachen der lokalen Krebsrecidive nach Amputatio mammae. Langenbeck's Archiv. Bd. 39.

88) Langhans. Die Lymphgefäße der Brustdrüsen und ihre Beziehungen zum Krebse. Archiv für Gynäkologie. Bd. 8. Seite 181.

89) Kahane. Versuch einer Theorie des Carcinoms auf histologischer Grundlage. Centralblatt für patholog. Anatomie. 1895. Seite 67.

90) D'urso Gaspare. Ueber den Widerstand, welchen die Venenwände dem Angriffe der Sarkome darbieten. Referiert im Centralblatt für Pathologie. 1890. Seite 94, 741 und 742.

91) Weigert. Ueber primäres Lebercarcinom. Virchow's Archiv. Bd. 67. Seite 500.

92) —. Adenocarcinoma renum congenit. Virchow's Archiv. Bd. 67. S. 492.

93) —. Neue Fragestellung in der patholog. Anatomie. Deutsche med. Wochenschrift. 1896. Nr. 40.

94) —. Ein Fall von sekundärem Magen- und Darmcarcinom. Virchow's Archiv. Bd. 67.

95) J. E. Alberts. Das Carcinom in historischer und experimentell patholog. Beziehung. Jena 1887.

96) Beger. Ein Fall von sekundärer akuter Miliarcarcinose der Lungen. Deutsches Archiv für klinische Medicin. Bd. 23. Seite 357.

97) Zahn. Paradoxe Embolie. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 22. und Virchow's Archiv. Bd. 115. Seite 71.

- 98) Hildebrand. Beitrag zur Statistik des Mammacarcinoms. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Seite 337.
- 99) Waldeyer. Die Entwicklung der Carcinome. Virchow's Archiv Bd. 41. Bd. 55.
- 100) —. Sammlung klinischer Vorträge von Volkmann über den Krebs. Nr. 33. (Chirurgie Nr. 10).
- 101) Zehnder. Ueber Krebsentwicklung in Lymphdrüsen. Virchow's Arch. Bd. 119. S. 261.
- 102) Arnold. Ueber rückläufigen Transport. Virchow's Arch. Bd. 124. S. 385.
- 103) v. Recklinghausen. Handbuch der allg. Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung. Deutsche Chirurgie. Liefer. 2. u. 3. 1883.
- 104) —. Ueber Ostitis, Osteomalacie und osteoplastische Carcinose. Festschrift für Virchow. Berlin 1891.
- 105) —. Ueber die venöse Embolie und den retrograden Transport in den Venen und in den Lymphgefässen. Virchow's Arch. Bd. 100. S. 503.
- 106) Schweppe. Ein Fall von Magencarcinom mit anscheinend sehr schnellem Verlauf infolge einer allgemeinen Carcinose. Dissertation. Göttingen 1890.
- 107) Fränkel. Der Kehlkopfkrebs, seine Diagnose und seine Behandlung. Deutsche med. Wochenschrift. 1890.
- 108) Beneke. Neuere Arbeiten zur Lehre von dem Carcinom. Schmidt's Jahrbücher. 1892.
- 109) Flexner. The Johns Hopkins Hospital. Bulletin 1892. A case of Primary Carcinoma of the Pancreas with Multiple Carcinosis. The organism of Cancer.
- 110) Heller. Zur Lehre von den metastatischen Prozessen der Leber. Deutsches Arch. für klinische Medicin. 1870. Bd. 7. S. 127.
- 111) Lücke. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 15. S. 518.
- 112) Bonnet. Ueber den Bau der Arterienwand. Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 1. 1896.
- 113) Sappey. Descriptions et Iconographies des vaisseaux lymphatiques. Paris 1885.
- 114) Retterer und Robin. Sur la distribution des fibres élastiques dans les parois artérielles et veineuses. Journal de l'anatomie et de la physiologie. 1884. Bd. 20. S. 116.
- 115) Epstein. Ueber die Struktur normaler und ektatischer Venen. Virchow's Arch. Bd. 108. S. 103 und 239.
- 116) Grünstein. Ueber den Bau der grösseren menschlichen Arterien in verschiedenen Altersstufen. Archiv für mikroskopische Anatomie. S. 583. 1896.
- 117) Senftleben. Ueber den Verschluss der Blutgefässe nach der Unterbindung. Virchow's Arch. Bd. 77. S. 421.
- 118) Sellheim. Ueber die Verbreitungsweise des Carcinoms. Dissertation. Freiburg 1895.
- 119) Billroth. Die Krankheiten der Brustdrüsen. Deutsche Chirurgie. Liefer. 41. 1880.
- 120) Domenico della Rovere. Sulle fibre elastiche delle vene superficiali degli arti. Anatomischer Anzeiger. 1897. Nr. 7.

- 121) H a n s e m a n n. Studien über Specificität, Altruismus und Anaplasie der Zellen. Berlin 1893.
- 122) —. Ueber asymmetrische Zellteilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. Virchow's Arch. Bd. 119.
- 123) —. Ueber pathologische Mitosen. Virchow's Arch. Bd. 123.
- 124) S t r o e b e. Ziegler's Beiträge. Bd. 11. und 14.
- 125) P i a n e s e. Histologie und Aetiologie des Carcinoms. Supplement zu Ziegler's Beiträgen. 1896.
- 126) K a r g. Ueber das Carcinom. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 34. S. 133.
- 127) R i b b e r t. Entstehung der Geschwülste. Deutsche med. Wochenschrift. 1896. Nr. 30.
- 128) Q u a i n. Elements of Anatomy. 1893. p. 365.
- 129) P u c h e l t. Das Venensystem in seinen krankhaften Verhältnissen. Leipzig 1818.
- 130) K ö h l e r. Die Krebs- und Scheinkrebskrankheiten des Menschen. Stuttgart 1853. S. 98.
- 131) F u c h s. Das Sarkom des Uvealtractus. Wien 1882.
- 132) B u c h e r. Beiträge zur Lehre vom Carcinom. Zur Kasuistik und Beurteilung der multiplen Carcinome. Bd. 14.
- 133) R a n v i e r und C o r n i l. L'histologie normale et pathologique de la tunique interne des artères et l'endocarde. Archives de Physiologie. 1868. Bd. 1. S. 551.
- 134) M a y e r. Studien zur Histologie und Physiologie des Blutgefäßsystems. Sitzungsberichte der Wiener Akademie der Wissenschaften. Bd. 93. 3. Abteilung. S. 45. 1886.
- 135) M i d d e l d o r p f. Zur Kenntnis der Knochenmetastasen bei Schilddrüsentumoren. Langenbeck's Arch. Bd. 48. S. 502.
- 136) H a l s t e d. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast, performed at the John Hopkins Hospital from June 1889. S. 297.
- 137) B i z z o z e r o. Beitrag zur Kenntnis des Baues des Epithelioms. S. 121. Med. Jahrbücher. 1873.
- 138) S t i l e s. The Surgical Anatomy of the Breast and Axillary Lymphatic glands. Edinburgh Medical Journal. 1892.
- 139) P e r l s. Beiträge zur Geschwulstlehre. Virchow's Arch. Bd. 56. S. 437.
- 140) P e r e w e r s e f f. Entwicklung des Nierenkrebses aus den Epithelien der Harnkanälchen. Arch. für patholog. Anatomie. Bd. 59. S. 227.
- 141) S t e u d e n e r. Beiträge zur Onkologie. Arch. für patholog. Anatomie Bd. 59. S. 413.
- 142) V i r c h o w. Zur Diagnose und Prognose des Carcinoms. Virchow's Archiv. Bd. 111. 1888.
- 143) H e i d e m a n n. Ueber Entstehung und Bedeutung der kleinzelligen Infiltration bei Carcinomen. Virchow's Arch. Bd. 129. S. 77.
- 144) H a a k e. Ueber den primären Krebs der Harnblase. Dissertation. Freiburg 1895.
- 145) Z i e g l e r. Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie. Jena 1895.
- 146) O r t h. Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie. 1887.

147) Hintersteuser. Festschrift für Billroth. Beiträge zur Lehre vom Schilddrüsenkrebs. S. 287.

148) Volkmann, Rudolf. Klin. Vorträge. 334—335. Chir. 102. 1889.

149) Triepel. Das elastische Gewebe in der Wand der Arterien der Schädelhöhle. Anatom. Hefte von Merkel und Bonnet. 7. Bd. Heft 2. S. 189.

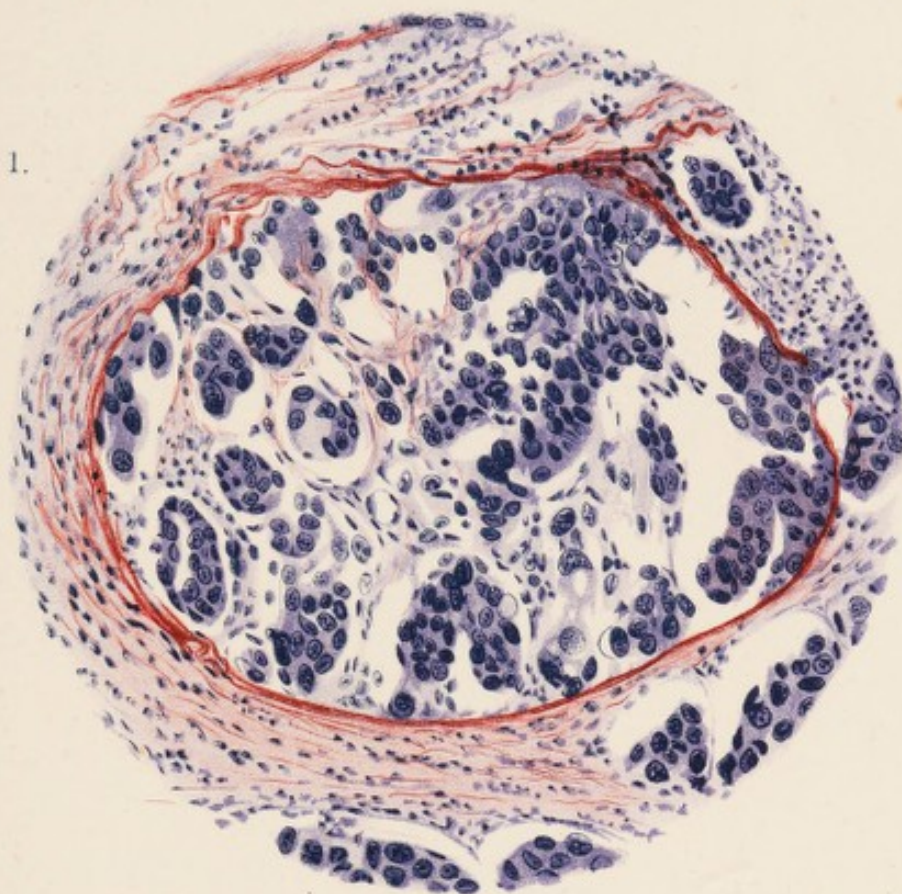
150) Tillmanns. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft f. Chirurgie. 1895.

151) Goldmann. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft f. Chirurgie. 1896.

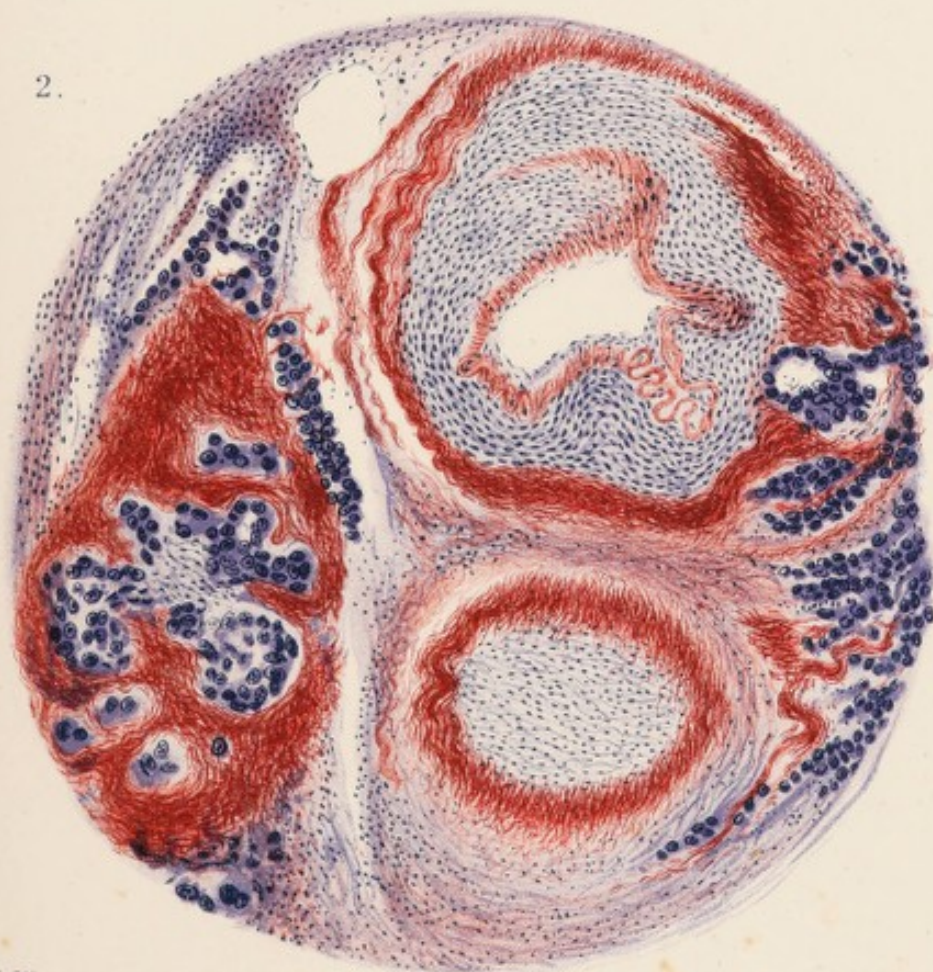
152) Stöhr. Handbuch der Gewebelehre. 1896.

153) Davidoff und Böhm. Handbuch der Gewebelehre.

1.



2.

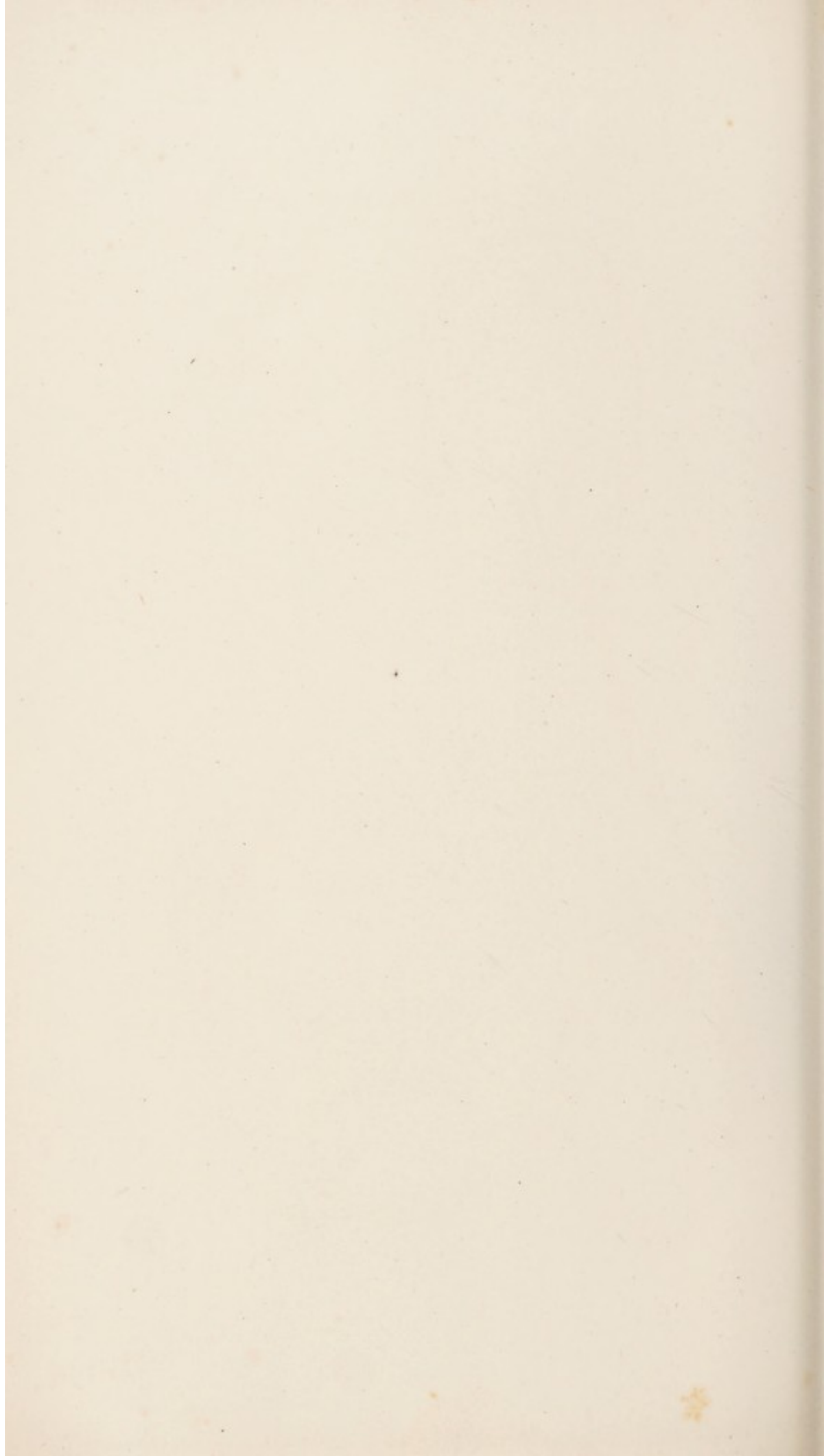


R. Schilling gez.

Beiträge zur klin. Chirurgie

Lith. Anst. v. Werner & Winter, Frankfurt a. M.

Verlag der H. Laupp'schen Buchhandlung in Tübingen.

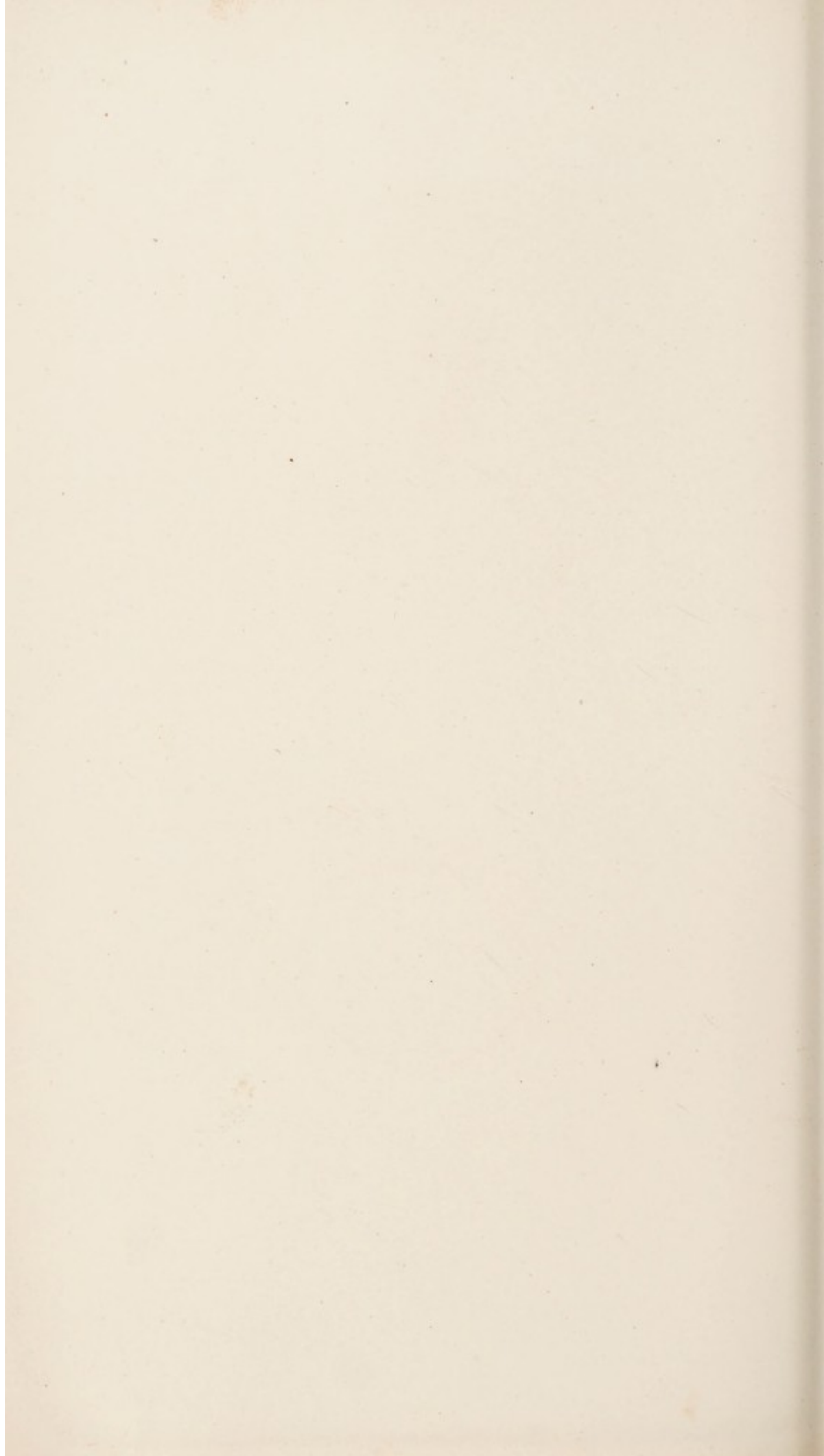




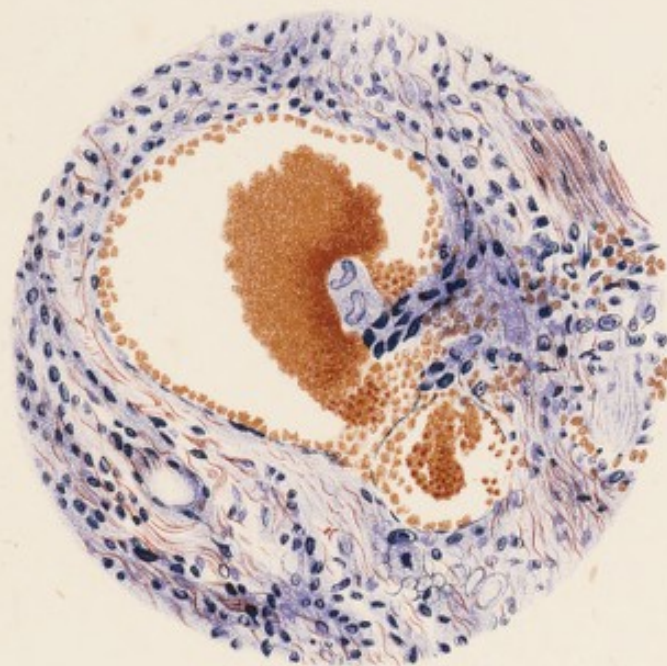
1.



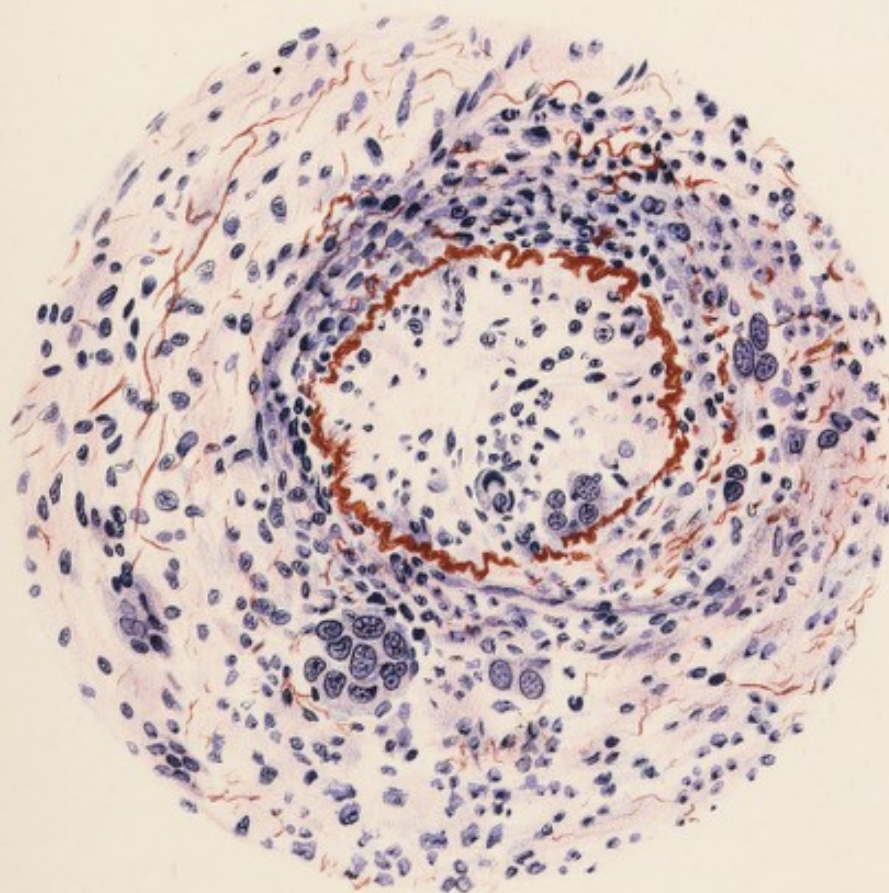
2.



1.



2.



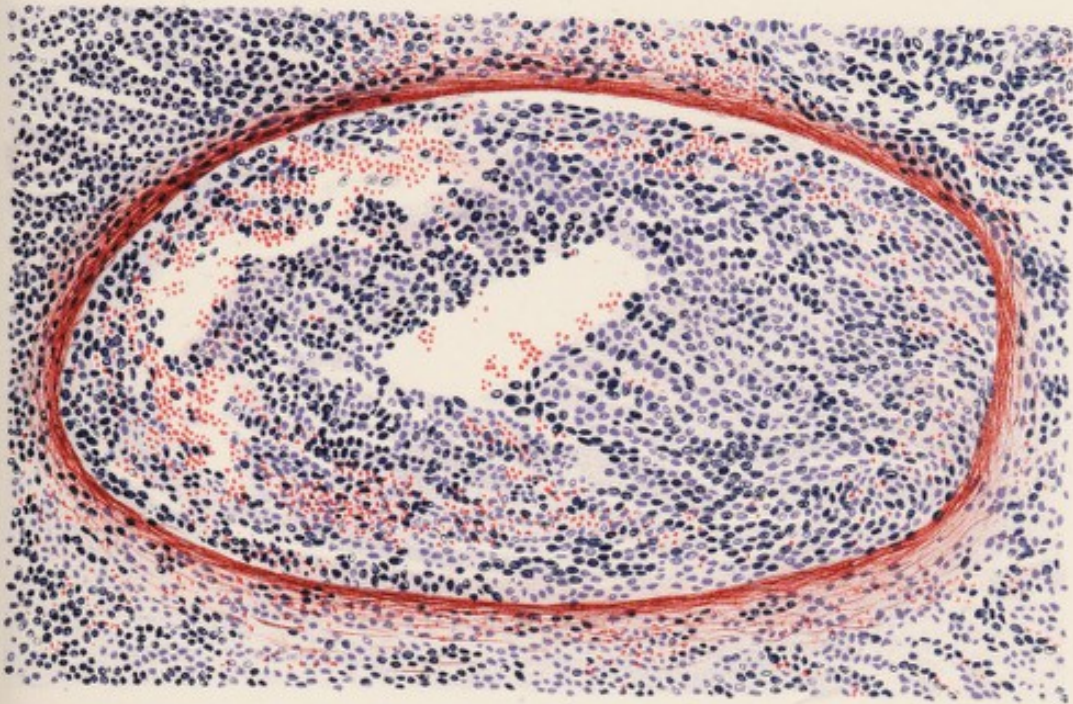


1.

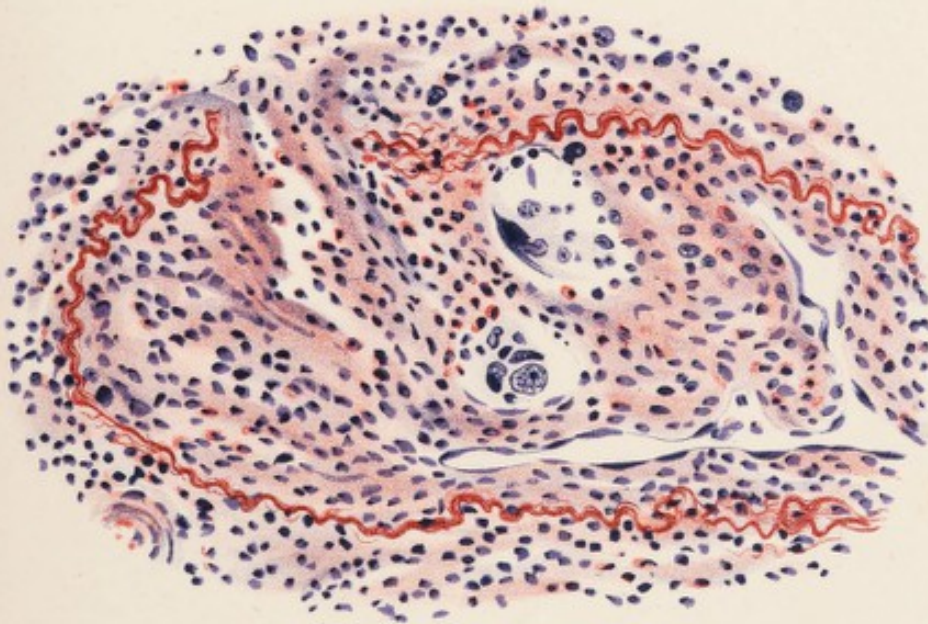




1.

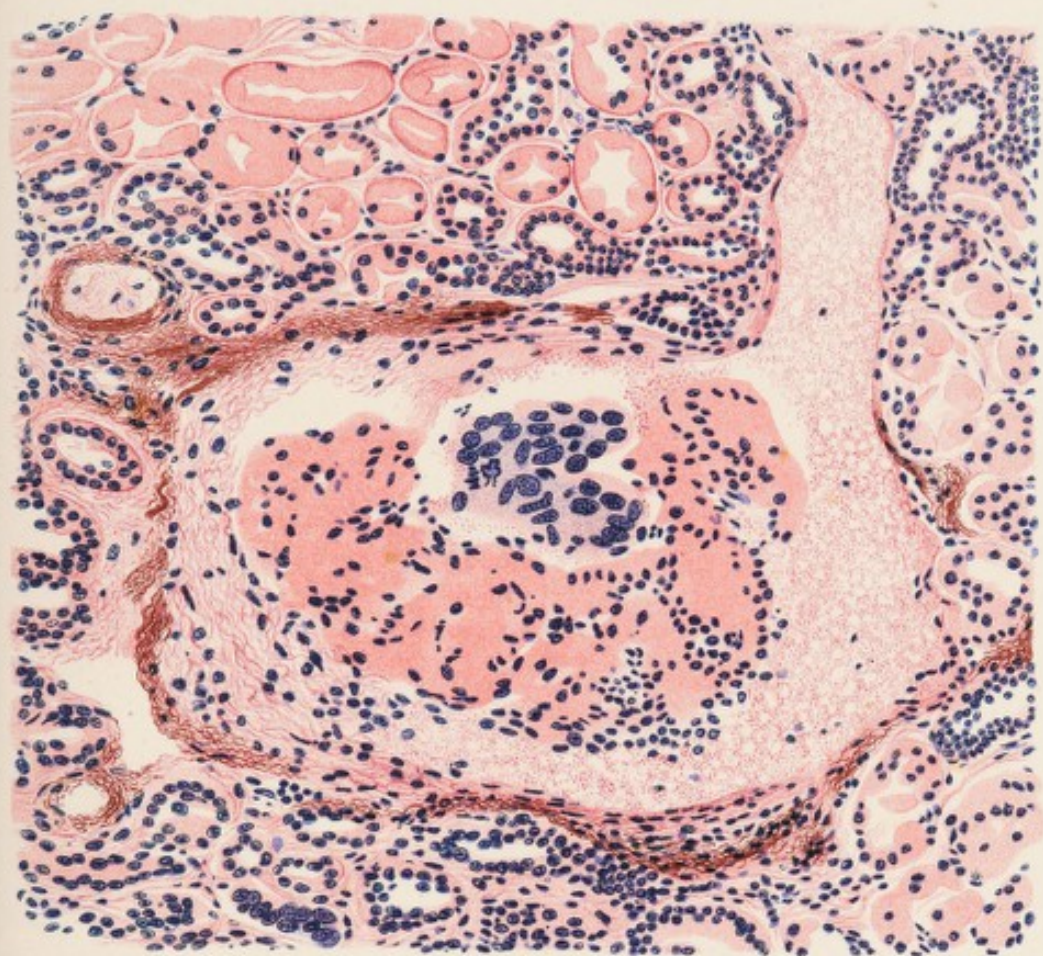


2.





1.



R. Schilling gez.
Beiträge zur klin. Chirurgie

Lith. Anst. v. Werner & Witten, Frankfurt a. M.



