

**Beitrag zur Histogenese des Plattenepithelkrebses und zur Lehre vom regionären Recidiv Thiersch's / von G. Hauser.**

**Contributors**

Hauser, G. 1856-1935.

**Publication/Creation**

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

**Persistent URL**

<https://wellcomecollection.org/works/ag73rmgn>

**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](mailto:library@wellcomecollection.org)  
<https://wellcomecollection.org>

1892

Abdruck aus

„Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie“

herausgegeben von Professor Dr. Ernst Ziegler,

Band XXII.

XVII.

Beitrag zur Histogenese des Plattenepithelkreb-  
ses und zur Lehre vom regionären Recidiv  
Thiersch's.

Von

Professor Dr. G. Hauser,

in Erlangen.

Hierzu Tafel XX und XXI und 2 Figuren im Text.

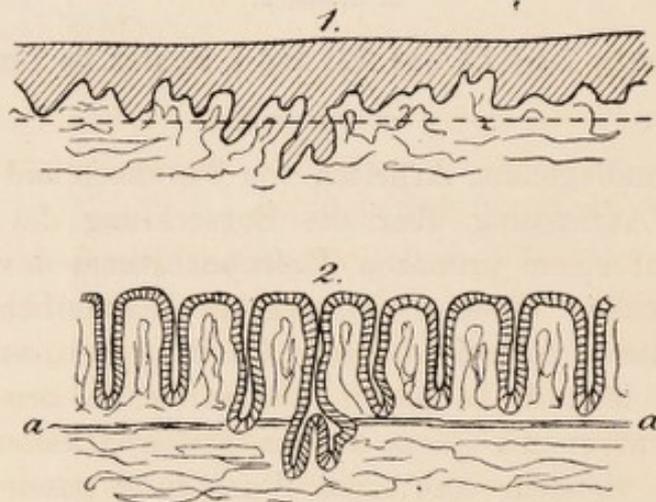
Seit den grundlegenden Arbeiten von THIERSCH und WALDEYER geht die allgemeine Auffassung über die Entwicklung des Krebses dahin, dass dieselbe auf einem primären Tiefenwachsthum des Epithels in das Bindegewebe beruhe. Diese Auffassung hat bekanntlich RIBBERT in den letzten Jahren durch zahlreiche eigene Publicationen, sowie durch solche seiner Schüler <sup>1)</sup> lebhaft bekämpft, indem er zu beweisen versuchte, dass der Krebs nicht mit einem activen Tiefenwachsthum des Epithels beginne, sondern vielmehr aus einer Wucherung passiv in das Bindegewebe verlagelter Epithelien hervorgehe. Der Theorie RIBBERT's wurde hauptsächlich von mir widersprochen; in zwei in VIRCHOW's Archiv <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> RIBBERT, Beiträge zur Histogenese des Carcinoms, Virch. Arch. Bd. 135, 1894. — Weitere Beobachtungen über die Histogenese des Carcinoms, Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1894 S. 697. — Carcinom und Tuberkulose, Münch. med. Wochenschr. 1894 Nr. 17. — Ueber die Histogenese und das Wachsthum des Carcinoms, Virch. Arch. Bd. 141, 1895. — Ueber die Genese der Geschwülste, Deutsche med. Wochenschr. 1895 Nr. 1 ff. — Das pathologische Wachsthum der Gewebe u. s. w., Bonn, Verlag von Fr. Cohen, 1896. — Bericht über 7 die Geschwulstlehre betreffende Dissertationen aus dem path. Institute zu Zürich, Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1896 S. 552.

<sup>2)</sup> HAUSER, Zur Histogenese des Krebses, Virch. Arch. Bd. 138, 1894, S. 482. — Nochmals über RIBBERT's Theorie von der Histogenese des Krebses, Virch. Arch. Bd. 141, 1895, S. 485.

erschienenen Artikeln habe ich auf Grund meiner früheren Untersuchungen und nochmaliger Durchsicht des bei denselben verwendeten Materials auf die Unhaltbarkeit der von RIBBERT gegen die THIERSCH'sche Lehre erhobenen Einwände hingewiesen und namentlich in dem zweiten Artikel zwei bereits in meiner Monographie über den Cylinderepithelkrebs kurz beschriebene junge Magenkrebs abgebildet, deren mikroskopischer Befund nach meiner Auffassung mit der Theorie RIBBERT's unvereinbar ist, wohl aber die primäre krebsige Entartung des Drüsenepithels und das active Tiefenwachsthum im Sinne THIERSCH's in klarer Weise zeigt.

RIBBERT<sup>1)</sup> freilich erkennt auch diese Befunde nicht als beweisend für die alte Lehre an, da man nach seiner Ansicht aus den von mir gegebenen Abbildungen nicht ersehen könne, auf welche Weise die unterhalb der Muscularis mucosae befindlichen Drüsenwucherungen in die Submucosa hereingelangt wären. „Wollten wir uns — sagt RIBBERT<sup>2)</sup> — den Beginn eines Carcinoms, wie er sich nach den bisher geltenden Anschauungen darstellt, durch schematische Bilder klar machen, so müssten diese ausfallen, wie es Fig. 1 und 2 darstellt.



In Fig. 1 sieht man in der Mitte einige Epithelzapfen unter das durch die punktirte Linie gekennzeichnete normale Niveau heruntersinken.

In Fig. 2 ist zu sehen, wie zwei Drüsenschläuche die Muscularis mucosae (a a) durchbrechen.

Solche für den Beweis der bisher angenommenen Genese des Carcinoms unbedingt erforderlichen Bilder sind bisher in einwandfreier Weise nicht beschrieben worden“.

<sup>1)</sup> RIBBERT, Das pathologische Wachsthum der Gewebe bei der Hypertrophie u. s. w., Bonn, Verlag von Friedr. Cohen, 1896.

<sup>2)</sup> l. c. S. 87.

Was nun den von RIBBERT gegen die Beweiskraft der von mir abgebildeten jungen Magenkrebsen erhobenen Einwand betrifft, so vermag ich denselben nicht als berechtigt anzuerkennen. Denn RIBBERT hat übersehen, dass in beiden Fällen die Schleimhautdrüsen ziemlich weit über den Bezirk der krebsig infiltrirten Submucosa hinaus [krebsig entartet sind. Wie sollten in Fig. 2 des erwähnten Artikels die zwischen f und g gelegenen Drüsen von der Submucosa herausgewachsen sein? unterhalb dieser Schleimhautstrecke sind ja gar keine Krebseschläuche in der Submucosa vorhanden und zwar nicht nur in diesem Schnitte, sondern in sämtlichen der ganzen Serie. Das Gleiche gilt für die Schleimhautstrecke f — f der Fig. 1. Bilder, wie RIBBERT sie in seiner schematischen Zeichnung fordert, wird man zumal bei Magenkrebsen sehr selten und nur zufällig bekommen; denn die mit Ausläufern versehenen und vielfach gewundenen entarteten Drüsen namentlich der Pars pylorica können kaum vollständig in den Schnitt fallen, sodass der Zusammenhang einzelner Drüsenabschnitte untereinander und mit in die Submucosa vorgedrungenen Wucherungen in der Regel nur aus Schnittserien erkannt werden wird.

Uebrigens besitze ich auch Präparate, wo die krebsig entarteten Magendrüsen von der Mündung bis herab zur Durchbruchstelle im Zusammenhang getroffen sind und daneben befinden sich in gleicher höchst charakteristischer Weise, wie sie bei einfacher atypischer Drüsenwucherung nicht beobachtet wird, krebsig entartete Drüsen, welche die Muscularis mucosae noch nicht durchbrochen haben.

Ferner habe ich bereits in meiner Arbeit über das chronische Magengeschwür<sup>1)</sup> einen Durchbruch von entarteten Fundusdrüsen dargestellt, welcher fast genau der schematischen Zeichnung RIBBERT's entspricht. Der Zusammenhang der paar unter die Muscularis mucosae eben heruntergewucherten Drüsenausläufer mit den entarteten Schleimhautdrüsen lässt sich aus den unmittelbar vorhergehenden und folgenden Schnitten der kleinen Serie ohne Weiteres erkennen. Sonstige krebsige Wucherungen in der Submucosa fehlten auf weite Entfernung (1 cm) hin, sodass also auch in diesem Falle von einem Hinaufwuchern der Krebseschläuche in die Schleimhaut gewiss keine Rede sein kann.

Im Folgenden möchte ich nun einen Fall von beginnendem Plattenepithelkrebs mittheilen, dessen mikroskopischer Befund vollkommen dem von RIBBERT in seiner schematischen Fig. 1 geforderten Bilde entspricht, und daher die Richtigkeit der alten Lehre auch für den Plattenepithelkrebs in unanfechtbarer Weise darlegen dürfte. Der Fall verdient gleichzeitig insofern hervorragendes Interesse, als es sich bei demselben

<sup>1)</sup> HAUSER, Das chronische Magengeschwür u. s. w., Verlag von F. C. W. Vogel, 1883, Taf. VII Fig. 19.

um ein Recidiv handelt und er das Vorkommen regionärer Recidive im Sinne THIERSCH's ebenfalls einwandsfrei beweist.

Die Krankengeschichte des Falles ist in Kürze folgende: E. H., Schuhmachers Wittwe, wurde am 16. Juli 1886 zum ersten Mal in die Erlanger chirurgische Klinik aufgenommen. Die damals 63jährige Frau gab an, dass sie bis zu ihrem 59. Lebensjahr vollkommen gesund gewesen sei. Die Menses sistirten seit dem 45. Jahr; dieselben waren vorher stets regelmässig. Vor 3 Jahren (1883) fühlte sie brennende Schmerzen in den Schamtheilen und bald darauf bemerkte sie ein erbsengrosses Geschwülstchen, welches allmählich bis zu Haselnussgrösse heranwuchs. Noch im gleichen Jahre erfolgte die erste Operation der Neubildung. Die Narbe blieb in den folgenden Jahren stets leicht entzündet und 1885 bildete sich wieder eine kleine bis erbsengrosse Geschwulst. Da Aetzung derselben ohne Erfolg war, wurde abermals die Exstirpation vorgenommen, aber schon nach 8 Tagen kam die Geschwulst wieder, worauf erneute Abtragung erfolgte. Es blieb jedoch eine halblinsengrosse harte Stelle zurück, welche trotz fortgesetzter Aetzungen u. s. w. nicht mehr zurückging. Patientin trat dann auf einige Zeit ausser ärztlicher Behandlung; sie hatte stets starke brennende Schmerzen beim Uriniren, sonst jedoch keine Beschwerden.

Im folgenden Jahre 1886 suchte Patientin, da die Verhärtung langsam sich vergrösserte, die Erlanger chirurgische Klinik auf. Es zeigte sich eine starke entzündliche Infiltration der Clitoris und deren Umgebung; auf der Clitoris selbst, welche infolge der früheren Operationen ein sehr verändertes Aussehen hatte, und neben ihr befanden sich 3 kleine Ulcerationen. Nachdem die Diagnose auf Carcinom gestellt worden war, wurde von Herrn Prof. v. HEINEKE am 19. Juli 1886 die Excision des ganzen Infiltrationsherdes vorgenommen.

An dem exstirpirten Gewebstück fand sich bei weiterer Untersuchung unterhalb der Clitoris und an einer Stelle auf die kleinen Schamlippen übergreifend ein etwa bohngrosser circumscripiter Knoten von mässig fester Consistenz und markiger, gelblichweisser Schnittfläche.

Leider enthält das Journalbuch des pathologischen Instituts keine weiteren Aufzeichnungen über den mikroskopischen Befund, doch geht aus den dortigen Angaben hervor, dass die von dem Kliniker gestellte Diagnose Carcinom zu keiner Controverse Veranlassung gab.

Der Wundverlauf war ein völlig normaler und schon am 28. August konnte Patientin als vollständig geheilt entlassen werden.

Patientin blieb nun bis zum Jahr 1895 frei von allen Beschwerden. Erst im November dieses Jahres will sie wieder die Entwicklung kleiner Knötchen neben der Narbe bemerkt haben, welche zeitweise ziemliche Schmerzen verursachten. Die numehr 72jährige Frau suchte daher am 21. April 1896 abermals die Erlanger chirurgische Klinik auf.

Es zeigte sich folgender Befund: An der Schleimhautgrenze der

einen Schamlippe verläuft in deren Längsrichtung von oben nach unten eine 13 cm lange Narbe. Zu beiden Seiten der Narbe finden sich in einer Ausdehnung von etwa  $1\frac{1}{2}$  cm unregelmässige theils rundliche, theils längliche oberflächlich ulcerirte Stellen, welche mit weisslichem Belag bedeckt erscheinen. Auch die Ränder dieser Ulcerationen sind völlig flach, die Haut in dem Bezirke derselben sich etwas indurirt anfühlend, in der Umgebung von normaler Farbe.

Die von Herrn Prof. v. HEINEKE gestellte Diagnose lautete wiederum auf Carcinom. Es wurde daher die ganze indurirte und oberflächlich ulcerirte Hautpartie oval umschnitten und exstirpirt. Die durch Naht vereinigten Wundränder heilen binnen wenigen Tagen per primam, so dass Patientin schon am 5. Mai geheilt entlassen wird. Bei ihrem Abgang wird eine über den Mons Veneris von oben nach unten verlaufende glatte, 4 cm lange lineare Narbe constatirt, welche sich am Ansatz zu den grossen Schamlippen gablig theilt und beiderseits sich etwa 4 cm weit auf den oberen Theil der letzteren fortsetzt. Die Narbe ist vollkommen weich, nirgends infiltrirt, noch schmerzhaft.

Das dem pathologischen Institut zur Untersuchung überwiesene excidirte Gewebstück zeigte makroskopisch die bereits erwähnten Veränderungen, zu deren Charakteristik nichts hinzuzufügen ist; hervorgehoben sei nur ausdrücklich, dass an der Hautoberfläche nicht eine Spur von papillären Erhebungen an irgend einer Stelle wahrzunehmen war; dieselbe war völlig flach und glatt und zeigte nur die beschriebenen, sich etwas hart anfühlenden ganz flachen Ulcerationen, deren nächste Umgebung ebenfalls etwas härter erschien.

Das ganze Gewebstück wurde in ZENKER'scher Flüssigkeit gehärtet und nach Paraffineinbettung zu Serienschnitten verarbeitet, welche grösstentheils mit Alauncarmin gefärbt wurden.

Der mikroskopische Befund des ganzen verhärteten Hautbezirkes entspricht dem in Fig. 1 Taf. XX dargestellten senkrecht zur Oberfläche geführten Schnitt, welcher etwa der Mitte der erkrankten Hautstelle entnommen ist. Wegen der Grösse des Schnittes war es leider nicht möglich, denselben vollständig zur Darstellung zu bringen, sodass die Abbildung fast ausschliesslich auf den entarteten Theil der Haut beschränkt ist; doch sieht man zu beiden Seiten bei a und c noch Strecken normaler Epidermis, welche sich durch ihre geringe Dicke, die Kürze der sogenannten Retezapfen, die ganz schmale dunkler gefärbte tiefere Keimzone, blasse Tinction des übrigen Zellenlagers und Bildung einer dünnen Hornschicht auszeichnet. Bei a ist die Verdickung der Epidermis nur eine scheinbare; denn die Schnittserie zeigt, dass hier die Ausmündung eines grösseren Haarbalges schräg getroffen ist.

Verfolgt man nun die Epidermis von rechts nach links, so sieht man, wie hinter der Strecke c plötzlich ein Retezapfen tiefer in das Gewebe hereinragt; derselbe färbt sich namentlich in seinen unteren Ab-

schnitten auffallend dunkel und auch unmittelbar vor ihm ist der sich dunkler färbende untere Theil der Keimschicht der sonst hier noch normalen Epidermis deutlich verbreitert. Hierauf folgen zwei ziemlich schmale, aber noch etwas weiter in die Tiefe greifende in ganzer Ausdehnung sich dunkel tingirende Zapfen (i), in deren Bereich die dunkel gefärbten Zellen fast bis an das Stratum corneum heranreichen.

In der Strecke g sieht man breite, ebenfalls verlängerte und in den tieferen Partien in mehr oder weniger grosser Ausdehnung sehr dunkel gefärbte Leisten, über welchen jedoch die oberen Lagen des Rete Malpighii noch fast völlig normales Verhalten zeigen. Bei b folgt dann wieder ein grössere Strecke grösstentheils normaler Epidermis. Schon bei b' kann man aber wahrnehmen, wie die sich dunkel tingirenden Zellen wieder fast die ganze Rete-schicht einnehmen. Von f—k erscheinen dann fast sämtliche Retezapfen beträchtlich verdickt und nach der Tiefe verlängert, überall aus sich äusserst dunkel tingirenden Zellen bestehend, welche vielfach bis an das dünne Stratum corneum, ja an einzelnen Stellen (k und l) bis unmittelbar an die hier etwas eingesunkene Oberfläche heranreichen; nur bei e und der linken Hälfte der Strecke f ist die oberhalb der Papillengrenze gelegene Rete-schicht noch grösstentheils unverändert. Bei d sieht man die äusserste Peripherie einer Haarbalgeinsenkung, sodass also das Rete im Schrägschnitt und daher in dickerer Lage erscheint; die Entartung der Zellen ist hier nur in der Tiefe und an dem einen Rande (gegen k) wahrzunehmen. Sehr auffällig ist die epitheliale Wucherung bei m (h), welche den ein Lanugohärchen umfassenden Reteleisten entspricht; dieselben sind mächtig verbreitert und beträchtlich in die Tiefe vorgedrungen, sodass sie sich der Wurzel des Härchens (Taf. XX Fig. 2) sehr genähert haben. Die gewucherten Epithelmassen bestehen fast durchweg aus dunkel gefärbten Zellen und scheinen von neugebildeten papillären Sprossen des Bindegewebes durchsetzt zu sein; das Stratum corneum ist hier ebenfalls abgestossen, sodass die dunkel tingirten Zellen bis an die Oberfläche heranreichen.

Von besonderem Interesse ist endlich die Veränderung der Haarbälge. An dem aussen ganz an der Grenze des entarteten Hautbezirkes gelegenen (Fig. 1 o) sieht man nur im oberen Theil der Peripherie eine halbmond-förmige Zone dunkelgefärbter Zellen, während Formveränderungen an der Wurzelscheide und dem bindegewebigen Haarbalg noch nicht wahrzunehmen sind. Dagegen ist der weiter nach innen gelegene ebenfalls im Schrägschnitt getroffene Haarbalg (Fig. 1 n) so hochgradig auch in seiner Form verändert, dass er kaum mehr als solcher zu erkennen ist. Die verschiedenen Schichten des epithelialen Haarbalges sind völlig durch ein sich dunkel färbendes Zellenlager ersetzt und das Innere desselben wird von Massen verhornter Epithelien eingenommen, welche das Haar excentrisch umfassen; dabei hat eine mächtige Verdickung der ganzen epithelialen Haarscheide stattgefunden, dieselbe zeigt zapfen- und leisten-

förmige Ausbuchtungen und ist gleichzeitig wie von neugebildeten kernreichen papillenähnlichen Wucherungen des bindegewebigen Haarbalges durchsetzt, welcher an vielen Stellen von dem angrenzenden Bindegewebe nicht mehr deutlich abgegrenzt und von der epithelialen Wucherung gedehnt und unterbrochen erscheint.

Betrachtet man die durch ihre dunklere Färbung sich auszeichnenden entarteten Bezirke der Epidermis bei starker Vergrößerung, so fällt zunächst die auffallende Veränderung des Grössenverhältnisses zwischen den Zellkernen und dem Protoplasma in die Augen. Während die Zellkerne der erkrankten Bezirke die des normalen Rete um mehr als  $\frac{1}{3}$ , ja selbst um die Hälfte des Durchmessers übertreffen, ist das Protoplasma der entarteten Zellen sehr beträchtlich reducirt, so dass es nur wie ein schmaler Hof den Zellkern umgiebt und durchschnittlich kaum den dritten Theil der normalen Protoplasmabreite erreicht. Die Form der Zellen ist in der Peripherie, d. h. an der innersten Schicht des erkrankten Rete unregelmässig cylindrisch, weiter nach aufwärts, bezw. weiter nach einwärts an den in die Tiefe greifenden Leisten und Zapfen erscheinen die Zellen unregelmässig polygonal, während sie im Innern namentlich sehr stark verbreiterter Leisten (Taf. XX Fig. 1 *m* und Fig. 2) die Form von Spindelzellen annehmen, welche breite, zur Hautoberfläche senkrecht verlaufende Züge bilden.

Die grossen Kerne der entarteten Epithelien sind je nach der Form der Zellen rundlich, kurz oder gestreckt-oval, mitunter leicht gelappt, bei den spindelförmigen Zellen breit bandförmig; stets zeichnen sich die Kerne durch ihren ausserordentlich hohen Chromatingehalt aus, welcher neben der Vergrößerung der Kerne und ihrer dichten Lagerung den erkrankten Bezirken die so auffallend dunkle Färbung verleiht. Das Chromatin scheint meistens in der Form von unregelmässig netzförmig angeordneten Körnerreihen aufzutreten; auffallend ist es, dass viele der entarteten Zellen eines deutlichen Nucleolus entbehren, während die Zellen des normalen Rete je einen oder zwei sehr schön entwickelte und namentlich in den mittleren Schichten grosse Nucleolen besitzen.

Das relativ spärlicher entwickelte Protoplasma erscheint äusserst feinkörnig und zeigt bei Tinction mit Alau-Carmin einen ganz leicht bräunlichen Farbenton, jedoch heller als die normalen Retezellen; um den Kern bildet das Protoplasma auch nicht in Theilung befindlicher Zellen oft einen deutlich helleren Hof. Die im normalen Rete so schön entwickelten Intercellularbrücken fehlen in den stärker entarteten Bezirken vollständig; man sieht hier die Zellen nur von sehr schmalen Säumen einer hellen Kittsubstanz umgeben oder dicht mosaikähnlich zusammengefügt.

Indirecte Kerntheilungsfiguren finden sich in sehr grosser Zahl, so dass z. B. in dem in Fig. 3 abgebildeten Schrägschnitt eines erkrankten Haarbalges bei einer Schnittdicke von  $20 \mu$  38 Mitosen (dieselben sind

schwarz eingetragen) zu erkennen sind, wobei die Spirembildungen gar nicht berücksichtigt wurden. Da auf diesem Schrägschnitt ein Theil des Haarbalges noch normal erscheint, so kann man in den weiter nach oben gelegenen, völlig entarteten Theilen des Haarbalges durchschnittlich mindestens 40 Kerntheilungsfiguren auf einen 20  $\mu$  dicken Schnitt rechnen. Auf eine 1 mm lange Strecke des entarteten Haarbalges kommen demnach beiläufig 2000 indirecte Kerntheilungsfiguren, die sehr zahlreich vorhandenen Spirembildungen nicht mit einbegriffen.

Fast sämmtliche Kerntheilungsfiguren zeigen eine sehr auffällige Hyperchromatose; die Chromosomen sind nicht allein bedeutend vermehrt, sondern auch beträchtlich verdickt, sodass die Sternfiguren ein ungewöhnlich plumpe Ansehen erhalten; so hat z. B. der Monaster fast ausnahmslos einen Durchmesser von 8—11  $\mu$ , während er in den angrenzenden normalen Theilen des Rete kaum 6,3  $\mu$  erreicht. Sehr selten sieht man normal-chromatische Figuren oder Hypochromatosen. Am häufigsten begegnet man der Spirembildung, dann dem Monaster, doch sind auch Dyaster noch ausserordentlich zahlreich vorhanden. Nicht selten sieht man auch pluripolare Theilungen, welche oft unregelmässige Lagerung und Anordnung der Tochtersterne zeigen.

Ueberhaupt finden sich häufig Unregelmässigkeiten in der Kerntheilung, so namentlich Versprengung einzelner Schleifen bis über den Theilungsraum hinaus, wobei häufig eine Verklumpung derselben wahrzunehmen ist. Bisweilen ist, besonders bei sehr grossen Kernen, die ganze Kernfigur zersprengt und es sind dann die meisten Chromosomen von unregelmässiger Form, oft kleine Klumpen bildend. Asymmetrische Theilungen vermochte ich nicht mit Sicherheit nachzuweisen.

Häufig findet man auch mannigfaltige Zelleinschlüsse, wie solche ja in jedem Carcinom zu finden sind; einen Theil derselben möchte ich mit Bestimmtheit für Kernfragmente eingedrungener Wanderzellen ansehen, während andere offenbar auf Unregelmässigkeiten bei der Kern- und Zelltheilung und auf degenerative Prozesse zurückzuführen sind.

Sehr auffallend sind noch in grosser Anzahl auftretende grosse Zellen mit mächtigen unregelmässig geformten, häufig gewundenen oder gelappten Kernen bei relativ kleinem Zelleib; oft ist an diesen Riesenkernen, welche ebenfalls gewöhnlich sehr chromatinreich sind und eine Länge von 15 bis zu 40  $\mu$  bei einer Breite von 7—13  $\mu$  erreichen, ein Protoplasma überhaupt nicht deutlich zu erkennen. Es finden sich dieselben hauptsächlich an der Grenze zwischen der Stachelschicht und der entarteten Kernschicht, doch sind sie auch in letzterer nicht selten.<sup>1)</sup>

Die Cutis zeigt sich in ihren oberen Lagen im ganzen Bereich der Epithelerkrankung sehr erheblich entzündlich kleinzellig infiltrirt; in

<sup>1)</sup> Ganz ähnliche Zellen hat KARG (Deutsche Chir. Bd. 34, 1892) in einem Falle von PAGET'scher Krankheit beobachtet.

leichtem Grade erstreckt sich diese entzündliche Infiltration auch noch auf die angrenzende normale Haut, doch reicht sie hier nicht bis an das Rete heran. Das Infiltrat wird hauptsächlich von lymphoiden Zellen, aber auch von jungen Bindegewebszellen gebildet; dazwischen sieht man ziemlich spärlich neugebildete Capillaren. Diese entzündliche Granulationsschicht ist übrigens nicht überall gleichmässig entwickelt; namentlich an Stellen, wo die Entartung des Epithels sich erst im Anfang befindet (wie bei  $b' - b$  Fig. 1), ist auch die entzündliche Veränderung des Bindegewebes eine geringere. Auch in den tieferen Schichten der Cutis finden sich kleine Infiltrationsherde besonders um Gefässdurchschnitte herum; dieselben werden jedoch keineswegs ausschliesslich von Lymphocyten, sondern auch von jungen Bindegewebszellen gebildet.

Fragt man sich nun, wie der geschilderte histologische Befund zu deuten ist, so kann es nach meiner Auffassung keinem Zweifel unterliegen, dass es sich um eine tiefe pathologische Veränderung des Rete handelt und dass diese Veränderung das Wesentliche des ganzen Processes darstellt.

Morphologisch kommt diese Entartung der Rete-Zellen hauptsächlich in einer Vergrösserung und in erhöhtem Chromatingehalt der Zellkerne bei relativer Verkleinerung des Zellprotoplasmas und entsprechendem vollständig verändertem Typus der Mitosen zum Ausdruck; biologisch äussert sich dieselbe in enorm gesteigerter Proliferation, in mangelhafter Verhornung und ausgesprochenem Tiefenwachstum.

Die Entartung des Epithels beginnt offenbar in der untersten Keimschicht (Taf. XX Fig. 1 d,  $b' - b$ , c), wo förmlich eine neue Zellenrasse, ausgerüstet mit den angeführten Eigenschaften, sich entwickelt. Die Zellen der Stachelschicht scheinen an der Entartung nicht, oder höchstens nur in den untersten Lagen beteiligt zu sein; sie rücken von den entarteten Zellen der Keimschicht, deren Wachstum nach allen Richtungen erfolgt, nach oben gedrängt, allmählich an die Oberfläche, wo ihre Verhornung und Abstossung in normaler Weise erfolgt. Da aber die nachrückenden Zellen die Fähigkeit zu verhornen verloren haben, so wird allmählich das ganze Rete bis zur Oberfläche von jenen weichen, grosskernigen und äusserst chromatinreichen Zellen gebildet werden. Wie in der That die normale Verhornung der Zellen völlig sistirt, erkennt man am besten an den entarteten Haarbälgen. So sieht man an dem schräg durchschnittenen Haarbalg (Taf. XX Fig. 1 n) das entartete Epithel ohne Bildung einer Körnerschicht oder irgendwelchen Ueberganges an die in seinem Innern aufgespeicherten Massen verhornter Epithelien angrenzen. Diese letzteren sind daher nicht etwa als verhornte entartete Zellen aufzufassen, sondern es handelt sich vielmehr um die allmählich der Verhornung verfallene Stachelschicht des epithelialen Haarbalges, welche hier nicht nach aussen abgestossen werden konnte.

Die Entartung des Epithels breitet sich theils continuirlich, theils sprungweise im Rete aus, wobei sie auch in die Tiefe der Haarbälge herab sich erstreckt; die seitliche Grenze zwischen entarteten und normalen Bezirken des Rete ist hierbei in der Regel nicht scharf zu ziehen, da ein allmählicher Uebergang stattfindet; seltener wie z. B. bei Fig. 1 h und Fig. 3 a, ist diese Grenze eine ziemlich scharfe.

Gleichzeitig überschreitet das Epithel seine physiologischen Grenzen und dringt geschlossen in das Bindegewebe ein.

Obwohl dieses Verhältniss an sämtlichen Schnitten und an den diesen Zeilen beigefügten erläuternden Figuren in überaus klarer Weise zu erkennen ist, so möchte ich diese Deutung des histologischen Bildes doch noch besonders begründen, indem es sich hier um das Auftreten eines biologischen Momentes handelt, welches von RIBBERT namentlich hinsichtlich der Genese des Carcinoms geleugnet wird.

Nach RIBBERT wären die verlängerten Leisten des Rete, wie sie in Taf. XX Fig. 1 zahlreich zu sehen sind, nicht als in die Tiefe der Cutis vorgedrungen zu betrachten, sondern vielmehr durch Wucherung der Papillen unter Hebung der Epidermisoberfläche in die Länge gedehnt.

Gegen eine solche Dehnung der Leisten spricht von vornherein ihre ungewöhnliche Dicke; zeigen dieselben doch nicht selten an der Basis auf dem Durchschnitt kolbige Anschwellungen (Fig. 1 c, l, i; Fig. 2 links), während durch Wucherung der Papillen in die Länge gezerrte Leisten verschmälert sein und spitz auslaufen müssten.

Ferner kann man sich nicht wohl vorstellen, wie eine Wucherung der Papillen lediglich eine gleichmässige Hebung der Oberfläche, nicht aber entsprechende papilläre Erhebungen an derselben erzeugen sollte; namentlich erscheint eine derartige gleichmässige Hebung der Epidermis ohne Erzeugung vorspringender Papillen an der Oberfläche dann gänzlich ausgeschlossen, wenn es nur einzelne Gruppen von Papillen sind, welche eine Verlängerung erfahren.

In dem vorliegenden Falle ist aber in der ganzen aus dem erkrankten Hautbezirke hergestellten Schnittserie nirgends irgendwelche papilläre Erhebung der Oberfläche zu erkennen; ja es hat überhaupt keine sichtliche Hebung des Bezirkes stattgefunden, denn die ganze erkrankte Partie erschien schon makroskopisch durchaus flach und die in Fig. 1 wahrzunehmende leichte Krümmung der Oberfläche entspricht der natürlichen Wölbung der Schamlippe nahe ihrem Uebergang zur Schleimhaut, welche bei der Einbettung in Paraffin noch etwas erhöht wurde. Namentlich aber vermisst man auch an Stellen, wo nur einzelne beiderseits von normaler Haut begrenzte verlängerte Rete-Leisten, bzw. scheinbar verlängerte Papillen zu sehen sind, ebenfalls jegliche Niveaudifferenz an der Oberfläche (Fig. 1 Strecke b'—e). Man könnte sich gar nicht vorstellen, wie hier die entarteten Rete-Leisten g—i anders als durch Tiefenwachs-

thum ihre Verlängerung hätten erfahren sollen. Wäre dieselbe im Sinne RIBBERT's zu Stande gekommen, so müsste bei g—i eine über die Oberfläche hervorragende warzige Erhebung der Epidermis zu sehen sein, wie etwa in folgender Skizze (Fig. 3), während doch das thatsächliche Verhältniss den punktirten Linien entspricht.

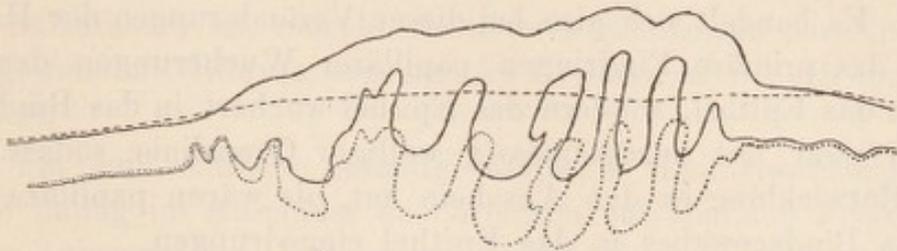


Fig. 3.

Vor Allem aber wird jeder Einwand gegen ein Tiefenwachsthum des Epithels im vorliegenden Fall dadurch hinfällig, dass die Leisten des Rete an einer Stelle fast bis zu den Papillen der Haarwurzeln herabreichen. Die Papillen der Haarwurzeln darf man in der That insofern als fixe, für die Beurtheilung eines Tiefenwachsthums der Epidermis ausschlaggebende Punkte betrachten, als jede Annäherung der Rete-Leisten an dieselben unbedingt ausschliesslich durch ein Tiefenwachsthum ersterer erfolgen kann. In Taf. XX Fig. 1 bei m und der von der gleichen Gegend stammenden Fig. 2 kommt diese Annäherung der in die Tiefe gedrunghenen Rete-Leisten an die Wurzel eines feinen Härchens in höchst prägnanter Weise zum Ausdruck. Namentlich ist es der den folgenden Schnitten der Serie entnommene und durch eine punktirte Linie eingetragene kolbige Zapfen b, welcher fast bis zur Tiefe der Haarpapille x vorgedrungen ist.

In der gleichen Weise können die epithelialen Wucherungen der Haarbälge (Taf. XX Fig. 1 n, o, Fig. 3) nur durch ein Eindringen des Epithels in das Bindegewebe entstanden sein. Denn es ist klar, dass hier die Haare eine unverschiebliche Linie bilden, sodass eine grössere Entfernung der ursprünglichen Haarbalggrenze von dieser Linie nur durch eine Wucherung des Epithels in das Bindegewebe herein erfolgen kann, wie umgekehrt etwa in den Haarbalg hereinsprossende Bindegewebspapillen eine Annäherung des Bindegewebes an die Grenzlinie des Haares zur Folge haben müssten. An den entarteten Haarbälgen lässt sich nun an sämtlichen Schnitten der Serie fast stets nur das erstere Verhältniss, ein weites Abrücken der Epithelgrenze vom Haar, constatiren, während eine Annäherung des Bindegewebes an die Grenzlinie des Haares nur an einzelnen wenigen Stellen zu beobachten ist. Davon kann man sich sehr leicht durch Betrachtung der auf Taf. XXI schematisch dargestellten Schnittserie eines erkrankten Haarbalg, sowie auch der Fig. 1 u. 3 Taf. XX überzeugen. Misst man die Entfernungen der

in den gewucherten Haarbalg scheinbar hineingewachsenen bindegewebigen Fortsätze (dieselben sind häufig im Querschnitt getroffen und haben dann das Ansehen allseitig von Epithel umschlossener Bindegewebsinseln) von der Haargrenze, so findet man fast ausnahmslos beträchtlich grössere oder der normalen Haarbalgdicke entsprechende Masse; nur bei  $a\alpha$  und  $c\beta$  hat vielleicht ein unbedeutendes Vordringen des Bindegewebes stattgefunden. Es handelt sich also bei diesen Veränderungen der Haarbälge nicht um das primäre Eindringen papillärer Wucherungen des Bindegewebes in das Epithel, sondern das Epithel wuchert in das Bindegewebe hinein und zwar mit unregelmässig welliger Grenzlinie, sodass bei der weiteren Entwicklung es den Anschein hat, als wären papilläre Wucherungen des Bindegewebes in das Epithel eingedrungen.

Dabei findet man allerdings auch Neubildungsvorgänge im Bindegewebe, wie das Auftreten indirecter Kerntheilungsfiguren gerade in der Nähe der Epithelgrenze beweist. Das Bindegewebe erfährt offenbar unter dem Vordringen des Epithels eine völlige Transformation, welche mit mehr oder weniger lebhaften Neubildungsvorgängen verbunden ist. Die Anlage papillenähnlicher in das Epithel hineinragender Fortsätze erfolgt aber wenigstens am Anfang passiv, bedingt durch das eigenartige Vordringen des Epithels; es ist aber selbstverständlich, dass auch in diesen vom Epithel neu angelegten Papillen die gleichen secundären Wucherungsvorgänge sich einstellen können, wie im übrigen Bindegewebe der erkrankten Haut, wodurch dann ein actives Wachstum dieser papillenähnlichen Gebilde des Bindegewebes eingeleitet wird.

Wir haben es demnach im vorliegenden Fall mit einem ausgesprochenen Tiefenwachstum des entarteten Epithels zu thun und die scheinbare Wucherung und Neubildung von Papillen beruht primär lediglich auf einer „Abfurchung des Stromas durch wucherndes Epithel“.<sup>1)</sup>

Und zwar ist dieses Tiefenwachstum als ein actives und primäres aufzufassen, unabhängig von irgendwelchen Absprengungen und Verlagerungen des Epithels durch wucherndes Bindegewebe. Denn an allen Punkten dringt das Epithel geschlossen vor, nirgends ist eine Zersplitterung oder Auffaserung der Rete-Leisten durch eindringendes Bindegewebe wahrzunehmen, nirgends sind aus dem Zusammenhang mit dem entarteten Rete losgelöste und in das Bindegewebe verlagerte Epithelzellen zu beobachten.

Wohl sind auch im Bindegewebe Veränderungen zu sehen. Im Bereich der epithelialen Wucherung hat sich die bekannte entzündliche Infiltrationszone entwickelt, welche von einer Art von Granulationsgewebe gebildet wird, entstanden durch Emigration lymphoider Elemente, leichte Wucherung des Bindegewebes und der Capillaren. Am intensivsten ist

<sup>1)</sup> ORTH, Lehrbuch der speciellen patholog. Anatomie, Berlin 1894. 8. Lfg. S. 671.

diese Infiltrationszone in der Mitte des Erkrankungsherdens ausgebildet; in ganz leichtem Grade findet sich dieselbe, jedoch ziemlich tief unter der Oberfläche, auch noch in dem angrenzenden sonst normalen Hautbezirk.

Es kann gewiss keinem Zweifel unterliegen, dass der geschilderte histologische Befund als ein in der ersten Entwicklung begriffenes Carcinom aufzufassen ist, obwohl ein tieferes Eindringen des Epithels in das Bindegewebe mit Bildung sogenannter Krebsalveolen noch nicht stattgefunden hat.

Denn um eine einfache gutartige atypische Epithelwucherung, wie man sie so häufig im Anschluss an chronisch entzündliche Processe, wie bei Lupus, chronischen Unterschenkelgeschwüren u. s. w. beobachtet, kann es sich unmöglich handeln. Die Form der epithelialen Wucherung ist bei solchen Vorgängen eine wesentlich andere und vor Allem fehlt bei ihnen auch jene bedeutende und eigenartige morphologische Entartung des Epithels mit völliger Veränderung des Typus der indirecten Kerntheilung. Gewiss kann man auch bei der einfachen atypischen Epithelwucherung vereinzelte Hyperchromatosen und sonstige Abweichungen von der normalen Kerntheilung beobachten, niemals wird man aber sehen, dass bei geradezu stürmischer Zellproliferation die gesammten Mitosen ihren Charakter geändert haben. Ich stimme mit HANSEMANN überein, wenn er sagt, dass man eine solche Veränderung des Mitosencharakters lediglich in bösartigen Geschwülsten und bei keinerlei anderen entzündlichen, regenerativen oder hyperplastischen Wucherungen findet.<sup>1)</sup>

Wohl kann man bei gewissen polypösen Schleimhautwucherungen von zunächst scheinbar gutartigem Charakter ähnliche Entartungen des Epithels beobachten. Man muss aber doch sehr davor warnen derartige Geschwülste, wenn sie wirklich mit einer so hochgradigen Atypie des Epithels verbunden sind, ohne Weiteres als gutartige Neubildungen deshalb aufzufassen, weil sie bei jugendlichen Individuen angetroffen wurden und man in Fällen von frühzeitiger Exstirpation keine Recidivbildung beobachtet hatte. Ich möchte letzteren Umstand mehr auf die beschränkte Localisirung und die wohlgelungene radicale Entfernung oder Zerstörung der Geschwulst als auf deren gutartigen Charakter zurückführen. Es sei hier nur an die Fälle von Polyposis intestinalis adenomatosa<sup>2)</sup> erinnert, welche bekanntlich, da hier wegen der Ausbreitung der Erkrankung eine radicale Entfernung der Geschwülste unmöglich ist, alle mit Krebsentwicklung endigen; und zwar selbst bei ganz jugendlichen Individuen.

<sup>1)</sup> HANSEMANN, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste, Berlin 1897, S. 69.

<sup>2)</sup> HAUSER, Ueber Polyposis intestinalis adenomatosa und deren Beziehungen zur Krebsentwicklung, Deutsch. Arch. f. klin. Medicin Bd. 55 S. 429.

Besonders lehrreich ist hier der von PORT<sup>1)</sup> beschriebene Fall, in welchem sich bei einem 19jährigen jungen Mann im Anschluss an eine derartige Polyposis massenhafte markige Krebs-Metastasen in der Bauchhöhle entwickelt haben!

Die morphologischen Veränderungen des Epithels im vorliegenden Fall lassen sich jedoch, da sie das Rete der behaarten Haut betreffen, mit den bei polypösen Schleimhautwucherungen zu beobachtenden Epithel-entartungen gar nicht einmal direct vergleichen; bei papillomatösen Wucherungen der Epidermis jedenfalls, wird, sofern es sich nicht von vornherein um papillomatöse Krebse handelt, eine so hochgradige Atypie des Epithels, insbesondere eine derartige Betheiligung der Haarbälge niemals beobachtet.

Uebrigens kann in dem geschilderten Fall auch Papillenbildung überhaupt gar nicht in Betracht kommen, da jegliche papilläre Erhebung über das Niveau der normalen Oberfläche fehlt, vielmehr als wesentlicher Befund ein Eindringen des entarteten Epithels in das Bindegewebe zu erkennen ist.

Das ausgesprochene Tiefenwachsthum und die hochgradige Atypie des Epithels mit völliger Veränderung des Characters der gesammten Mitosen schliessen jeden anderen Process als den einer beginnenden Krebsentwicklung aus und rechtfertigen die bereits klinisch gestellte Krebsdiagnose, für welche auch noch das Alter der Kranken als unterstützendes Moment zu betrachten ist.

Wir haben somit hier einen im frühesten Entwicklungsstadium befindlichen Plattenepithelkrebs der Vulva vor uns, dessen histologischer Befund gewiss durchaus einwandfrei die Richtigkeit der alten Lehre THIERSCH's, über die Histogenese des Krebses beweist; entspricht doch dieser Befund auch vollkommen den von RIBBERT gestellten Forderungen, welche er in der oben wiedergegebenen schematischen Zeichnung zur Anschauung bringt. Ich hielte es jedoch, wie ich dies schon in meinen früheren Artikeln bemerkt habe, nicht für richtig, wenn man aus dem vorliegenden histologischen Befund den Schluss ziehen wollte, dass jeder Plattenepithelkrebs in seinem ersten Entwicklungsstadium die gleichen histologischen Bilder liefern müsste. So ist z. B. keineswegs, weder am Anfang noch in späteren Stadien, stets eine so hochgradige morphologische Veränderung der krebsig entarteten Zellen zu erkennen und es kann z. B. die Neigung der Zellen zur Verhornung nicht nur erhalten, sondern sogar gesteigert sein. Auch kann die Form, in welcher das Epithel von Anfang an in die Tiefe wächst, wie ich mich selbst überzeugt habe, sehr wohl auch bei Plattenepithelkrebsen den von RIBBERT angegebenen Verhältnissen entsprechen, indem es nicht geschlossen und in scharf begrenzter Linie in das

<sup>1)</sup> K. PORT, Multiple Polypenbildung im Tractus intestinalis, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 42 S. 181.

Bindegewebe eindringt, sondern vielmehr in der Form von schmalen Leisten und selbst aufgelösten Zellenreihen, wobei frühzeitig eine gegenseitige Durchwachsung von Epithel und Bindegewebe stattfinden kann. Eine derartige Form der krebsigen Wucherung habe ich schon früher auch bei Cylinderepithelkrebsen<sup>1)</sup> beobachtet. Ich halte es aber, wie ich dies schon bei meinen früheren Besprechungen der RIBBERT'schen Theorie betont habe<sup>2)</sup>, ebenfalls für unrichtig, wenn man meint, dass nun jeder Krebs in dieser Weise beginnen müsse. Das Carcinom zeigt sowohl in seinen ersten Entwicklungsstadien, als auch in seinem weiteren Verlauf die grösste Mannigfaltigkeit und es führt nur zu Irrtümern, wenn man ein specielles Bild herausgreift und aus ihm allgemeine Schlussfolgerungen auf die Histogenese des Krebses überhaupt construirt. So ist z. B. auch die Bildung einer subepithelialen Granulationsschicht, auf welche RIBBERT so grosses Gewicht legt, eine völlig inconstante Erscheinung.

Das Wesentliche und allen Krebsen Gemeinsame bleibt stets das Tiefenwachsthum des Epithels und dieses ist, wie auch der vorliegende Fall beweist, von Anfang an ein actives. Eine vorübergehende passive Verlagerung des Epithels in das Bindegewebe herein, ist für die Krebsentwicklung ein untergeordneter Vorgang, welcher höchstens indirect eine ätiologische Bedeutung insofern besitzen könnte, als derartig verlagerte Epithelien infolge der veränderten Lebensbedingungen wahrscheinlich leichter auch eine Veränderung ihrer biologischen Eigenschaften erfahren.

Denn die Krebsentwicklung kann nur auf einer fundamentalen Aenderung der biologischen Eigenschaften der Epithelzelle beruhen; auch die Schwächung der Widerstände im Bindegewebe kann dabei nur eine untergeordnete Rolle spielen. Eine so grobmechanische Vorstellung, dass das Epithel infolge der geschwächten Gewebswiderstände anfängt in die Tiefe zu wachsen, mag vielleicht für die einfache atypische Epithelwucherung, wie wir sie bei chronisch entzündlichen Processen antreffen, ausreichen; sie ist aber völlig ungenügend für die Entwicklung eines Krebses, da sie in keiner Weise die Metastasenbildung zu erklären vermag. In die Lymphdrüsen, in die Leber oder sonst in ein Organ verpflanzte normale Epithelzellen gehen unfehlbar zu Grunde; verschleppte Krebszellen bilden eine metastatische Geschwulst, wobei in einem epithelialen Organ, wie der Leber, die Epithelzellen des betreffenden Organs selbst sich bekanntlich nicht an der Geschwulstentwicklung betheiligen. Wie will man eine solche Thatsache mit der Schwächung der Gewebswiderstände erklären? Warum gerathen

<sup>1)</sup> G. HAUSER, Das Cylinderepithelcarcinom des Magens u. s. w. Mit 12 Tafeln. Jena 1890, S. 49.

<sup>2)</sup> HAUSER, Zur Histogenese des Krebses, Virch. Arch. Bd. 138, 1894, S. 484. — Nochmals über RIBBERT's Theorie von der Histogenese des Krebses, Virch. Arch. Bd. 141, 1895, S. 489.

denn bei Entwicklung einer Krebsmetastase in der Leber, wenn die Schwächung der Gewebswiderstände Ursache der Krebsentwicklung wäre, nicht auch die Epithelien der Gallengänge und der Leberacini in krebsige Wucherung?

Die Fähigkeit der Krebszelle Metastasen zu bilden, ist nach meiner Auffassung die sicherste Stütze für die Annahme, dass das Wesentliche der Krebsentwicklung auf einer fundamentalen Aenderung der biologischen Eigenschaften der Epithelzelle beruhen müsse, indem eine derartige Selbstständigkeit, ja man kann sagen parasitärer Charakter, normalem Epithel nicht zukommt.

Den Einwand, dass eine derartige Annahme, wie RIBBERT meint, zu den Vererbungsgesetzen im Widerspruch stehe, kann ich, wie ich dies schon früher bemerkt habe,<sup>1)</sup> nicht gelten lassen, da wir auch die Körperzellen als der Variation unterworfen betrachten müssen und offenbar auch das Keimplasma selbst durch äussere Einflüsse, wie z. B. veränderte Ernährung, eine Abänderung erfahren kann. Die Sätze DARWIN'S „Veränderungen des Nährbodens beeinflussen die Lebensenergie“ und „Uebersmass an Nahrung ist der wirksamste Factor für Variabilität“ gelten gewiss auch für die Körperzellen und haben vielleicht für die Krebsentwicklung eine um so höhere Bedeutung, als mit chronisch entzündlichen Reizzuständen, deren ätiologische Beziehungen zur Krebsentwicklung nun einmal nicht geleugnet werden können, in der That locale Veränderungen der Ernährung in dem angeführten Sinne verbunden sind.

Die Einwirkungen äusserer Einflüsse auf das Keimplasma soll man nicht unterschätzen und ich möchte hier wiederholt auf die merkwürdige Erscheinung der Pflanzenzellen hinweisen und namentlich die durch Nemotenus-Arten an Eichen erzeugten Gallen erwähnen. Diese Gallen gelangen an den Blättern der Eichen erst in den Monaten August und selbst September zur Entwicklung, also zu einer Zeit, wo das Wachstum der Blätter längst vollendet ist. Wir sehen also, wie hier Zellen eines Gewebes, welches nicht einmal während der intensivsten Wachstumsperiode auch nur zur geringfügigsten Regeneration befähigt ist, zu einer Zeit, wo die normale Wachstumsenergie des Gewebes längst erloschen ist, unter dem Einfluss eines specifischen Wachstumsreizes in Wucherung gerathen und eine in ihrem Aufbau fremdartige Geschwulst bilden. Bedenkt man nun noch, dass jede Nemotenusart eine besondere Galle hervorruft, welche sich von denen der anderen Nemotenusarten durch Eigenthümlichkeiten der Form, abnormer Haarbildung u. s. w. wieder constant unterscheidet, so wüsste ich nicht, wie man noch einen besseren Beweis für die Existenz specifischer Wachstumsreize,

<sup>1)</sup> Virch. Arch. Bd. 141 S. 504.

unter deren Einfluss Zellen aus dem physiologischen Verband des Organismus losgelöst werden und die Wachstumsenergie und Wachstumsrichtung derselben eine tiefgreifende Aenderung erfährt, verlangen könnte.

Wie kann man aber angesichts solcher Thatsachen behaupten, dass die Annahme, das Carcinom beruhe auf einer fundamentalen Aenderung der biologischen Eigenschaften der Epithelzelle, deshalb unhaltbar sei, weil sie im Widerspruch stehe zu den Vererbungsgesetzen! Als ob uns diese Gesetze so von Grund aus bekannt wären, dass wir mit ihnen wie mit mathematischen Lehrsätzen rechnen könnten!

Mögen die Vererbungsgesetze vorläufig formulirt sein, wie sie wollen, sie ändern nichts an der Thatsache, dass beim Krebs das Tiefenwachstum des Epithels von Anfang an ein actives ist und auf einer biologischen Entartung des Epithels beruht, dass ferner eine passive Verlagerung normalen Epithels in das Bindegewebe für die Krebsentwicklung nur von relativ untergeordneter Bedeutung sein kann.

Der hier mitgetheilte Fall ist nun aber nicht allein beweisend für die Richtigkeit der alten THIERSCH'schen Lehre von der Histogenese des Carcinoms, sondern auch für die Anschauungen THIERSCH's über die Bildung sogenannter regionärer Recidive. Denn in dem vorliegenden Fall ist der Ausgang der krebsigen Wucherung von Bezirken des ursprünglich normalen Rete und von Haarbälgen so überaus klar, dass gewiss niemand auf den Gedanken kommen wird, dass hier die Neubildung ihre Entwicklung von einem bei der ersten Operation zurückgebliebenen Geschwulstkeim genommen hätte.

Es ist merkwürdig, dass die meisten Chirurgen das Vorkommen regionärer Recidive im Sinne THIERSCH's nicht anerkennen wollen, sondern die Auffassung vertreten, dass locale Recidive niemals entstehen würden, wenn es immer gelänge, die Primärgeschwulst völlig auszurotten.<sup>1)</sup>

Und doch ist gar nicht einzusehen, warum die gleiche Ursache, welche die Entstehung der Primärgeschwulst veranlasst hat, nicht fortwirken und bei der an und für sich gegebenen Disposition des Individuums früher oder später von Neuem einen Krebs hervorrufen sollte. Wenn regionäre Recidive im Sinne THIERSCH's so selten mit Sicherheit constatirt werden, so liegt dies wohl hauptsächlich an der Schwierigkeit, den histologischen Beweis für den einzelnen Fall zu erbringen, indem sich eben nicht immer der Ausgang der krebsigen Wucherung von dem ursprünglich normalen Epithel mit der Sicherheit nachweisen lässt, wie in dem vorliegenden Fall oder dem von mir schon früher mitgetheilten Recidiv eines Rectumkrebses<sup>2)</sup> und dem Falle KARG's von PAGET'scher

<sup>1)</sup> LÜCKE u. ZAHN, Chirurgie der Geschwülste, Deutsche Chirurgie Lfg. 22 1. Hälfte, Stuttgart 1896, S. 56.

<sup>2)</sup> HAUSER, Das Cylinderepithelcarcinom des Magens u. s. w. S. 149 Taf. II Fig. 4 und Taf. III u. IV.

Krankheit<sup>1)</sup>. Thatsächlich dürfte aber das regionäre Recidiv viel häufiger sein, als man annimmt, wenn man auch zugiebt, dass die meisten Recidive durch Zurückbleiben von Geschwulstkeimen entstehen.

Das regionäre Recidiv, welches sich infolge einer zurückgebliebenen Disposition, bezw. unter dem Einfluss der fortwirkenden schädlichen Ursache entwickelt, braucht offenbar längere Zeit zu seiner Entwicklung und wird daher in Fällen, wo Keime zurückgeblieben sind, wie THIERSCH<sup>2)</sup> sagt, von dem continuirlichen Recidiv überholt.

Man beobachtet aber nicht selten Fälle, in welchen das Recidiv, wie in dem vorliegenden, erst nach längerer Zeit auftritt. So sieht man bei Mammacarcinomen Recidive mitunter erst nach zehn Jahren und später sich entwickeln und KOCH<sup>3)</sup> berichtet über Lippenkrebse, welche erst nach fünf bezw. zehn Jahren recidivirten. Ich halte es für sehr unwahrscheinlich, dass in solchen Fällen das Recidiv immer von bei der ersten Operation zurückgebliebenen Krebszellen seinen Ursprung genommen hat, sondern halte es für wahrscheinlicher, dass es sich um regionäre Recidive im Sinne THIERSCH's handeln möchte.

## Erklärung der Abbildungen.

### Tafel XX.

Fig. 1. An der Grenze des ersten und zweiten Drittels der krebsigen Erosion gelagerter Schnitt. Vergrößerung 40 : 1.

*a* in der Peripherie getroffene Haarbalgmündung; *b, c* normale Epidermisstellen, beiderseits von *b* und links von *c* beginnende Entartung des Epithels; *d, e, f, g* krebsig entartete Epidermis mit deutlichem Tiefenwachsthum der Rete-Leisten; in den oberen Schichten das Epithel z. Th. noch unverändert, die Hornschicht an allen Stellen erhalten; *h, i, k, l* völlig entartete Rete-Leisten mit ausgesprochenem Tiefenwachsthum; bei *h, k, l* die Hornschicht abgestossen; *m* völlig entartete Rete-Leisten, welche bei ausgesprochenem Tiefenwachsthum untereinander verschmolzen sind und ein feines Härchen mantelförmig umgeben; unterhalb die Wurzel des Härchens; die Hornschicht der Epidermis abgestossen; *n, o* krebsig entartete Haarbälge; bei *n* betrifft die Entartung den ganzen Querschnitt, auch in den centralen Theilen keine normalen Zellen mehr vorhanden; die epitheliale Wucherung scheinbar von

<sup>1)</sup> KARG, Ueber das Carcinom, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd 34, 1892, S. 133.

<sup>2)</sup> THIERSCH, Der Epithelialkrebs u. s. w., Leipzig 1865, S. 235.

<sup>3)</sup> K. KOCH, Beitrag zur Statistik des Carcinoma labii infer., Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. XV.

geschlossenen papillären Wucherungen des Bindegewebes durchsetzt; bei *o* beginnende Entartung in der Peripherie.

Fig. 2. Krebsig entartete Rete-Leisten zu beiden Seiten eines feinen Härchens. Die zunächst gelegenen Zapfen sind bis nahe zur Wurzel des Härchens vorgedrungen, welche nach der Schnittserie bei *x* gelegen ist. Die punktirte Linie *b* stellt den Umriss des am weitesten vorgedrungenen Zapfens dar, welcher sich auf dem folgenden Schnitte der Serie befindet. Die Hornschicht über dem entarteten Bezirk abgestossen und die Oberfläche leicht eingesunken. Bei *a* normale Epidermis aus der Peripherie einer Haarbalgeinsenkung. Indirecte Kerntheilungsfiguren schwarz eingetragen. Vergrößerung 115:1.

Fig. 3. Leicht schräg durchschnittener krebsig entarteter Haarbalg. Die mit mächtiger Wucherung verbundene Entartung des Epithels umfasst nahezu die ganze Peripherie des Haarbalges; an den am stärksten gewucherten oberen Abschnitten das Epithel von papillenähnlichen Bindegewebszügen durchsetzt. Die central gelegenen Theile des Haarbalges noch normal. Im entarteten Bezirk, namentlich an der Grenze zwischen letzterem und den anscheinend noch normalen Partien auffallend zahlreiche gelappte Riesenkerne. Die zahlreichen Mitosen schwarz eingetragen. Der bindegewebige Theil des Haarbalges leicht kleinzellig infiltrirt. Vergrößerung 115:1.

### Tafel XXI.

Descendirende krebsige Erkrankung eines Haarbalges in einer Schnittserie von fünf zu fünf Schnitten schematisch dargestellt. Das krebsig entartete Epithel roth, die normalen Theile in gelblichem Tone dargestellt. Bei *a*, nahe der Mündungsstelle totale krebsige Entartung des Epithels, bei *n* noch keine Veränderungen.

### Nachtrag.

Während des Druckes dieser Zeilen erschien eine neue Arbeit RIBBERT's, in welcher er nochmals in eingehender Weise die Histogenese des Epithels bespricht. Hinsichtlich der ersten Vorgänge bei der primären Krebsentwicklung hält RIBBERT an seiner Theorie, dass niemals am Anfang ein actives Tiefenwachsthum des Epithels stattfindet, sondern die Krebsentwicklung stets von verlagertem Epithel ausgeht, durchaus fest und er sucht diese Auffassung durch neue Befunde noch weiter zu stützen. Ein primäres Tiefenwachsthum, bezw. eine krebsige Entartung des ursprünglich normalen Epithels glaubt RIBBERT hauptsächlich deshalb leugnen zu müssen, weil nach seinen Untersuchungen bei

*Carcin*

sogenannten Uebergangsbildern kein allmählicher Uebergang vom normalen Epithel zum Krebsepithel zu beobachten sei, sondern vielmehr letzteres sich stets scharf gegen das normale Epithel absetze.

Dieser Einwand ist nun entschieden unbegründet. In den meisten Fällen von wirklichen Uebergangsbildern sieht man in der That einen so allmählichen Uebergang von normalem Epithel oder von einfacher atypischer Epithelwucherung zur specifisch krebsigen Veränderung, dass es oft ganz unmöglich ist zu sagen, wo eigentlich die Krebszellen beginnen.

Schroffe Uebergänge von nicht krebsigem zu krebsigem Epithel sind selten; sie kommen aber sicher vor, da man sie auch in Fällen beobachten kann, wo, wie z. B. in dem hier beschriebenen, ein Zusammenstossen von aus der Tiefe dringenden Krebsmassen mit dem normalen Epithel absolut ausgeschlossen ist.

Von wesentlicher Bedeutung ist es, dass RIBBERT in seiner neuen Publication sich selbst der Anschauung angeschlossen hat, dass die eigentliche Krebsentwicklung, d. h. die schrankenlose Wucherung des Epithels und die Fähigkeit desselben Metastasen zu bilden, doch durch eine Aenderung der biologischen Eigenschaften der Zelle, bezw. durch die „Erwerbung neuer Qualitäten“ bedingt sei.

Freilich hält RIBBERT daran fest, dass diese Aenderung des Zellcharakters nur dann möglich wäre, wenn Epithelien in der von ihm geschilderten Weise eine Verlagerung in das Bindegewebe erfahren hätten, indem sie hierdurch aus dem physiologischen Verband des Organismus gelöst würden. Gerade diese Loslösung aus dem physiologischen Verband ist es aber, durch welche die Epithelzelle ihre Selbstständigkeit, ihren parasitären Charakter erhält, d. h. zur Krebszelle wird.

In diesen Darstellungen RIBBERT's ist eine weitgehende Annäherung an die von mir vertretene Auffassung der Krebsentwicklung enthalten. Der einzige wesentliche Unterschied besteht noch darin, dass RIBBERT diese Aenderung der biologischen Eigenschaften ausschliesslich von einer vorausgehenden Verlagerung des Epithels abhängig sein lässt, weil nach seiner Meinung nur auf diese Weise die für die krebsige Entartung der Epithelzelle unerlässliche Loslösung aus dem physiologischen Verband möglich wäre, während ich der Meinung bin, dass diese Aenderung schon innerhalb des noch geschlossenen Epithellagers stattfinden könne und hierdurch eben die krebsige Wucherung eingeleitet werde.

Thatsächlich bin ich nun aber ebenfalls der Ueberzeugung, dass der krebsigen Wucherung des Epithels unbedingt eine Loslösung desselben aus dem physiologischen Verband des Organismus, d. h. eine Emancipation von den normalen Wachstumsgesetzen, vorausgehen muss; ich habe diese Ansicht seit vielen Jahren in meinen Vorlesungen vertreten und sie kommt auch in meiner Arbeit über den Cylinderepithelkrebs zum Ausdruck.

Ich stelle mir nur diese Loslösung aus dem physiologischen Verband nicht in so grob mechanischer Weise vor, d. h. ich glaube nicht, dass für das Zustandekommen derselben eine mechanische Loslösung der Zellen von ihrem ursprünglichen Standort nöthig ist. In der That ist es ja doch, wie RIBBERT selbst annimmt, auch bei einem verlagerten Epithel nicht die Verlagerung an sich, welche die Krebszelle entstehen lässt, sondern es ist die mit der Verlagerung verbundene Veränderung der Lebensbedingungen, welche die Eigenschaften der Zellen ändert.

Warum soll denn aber eine zur Krebsentwicklung führende Aenderung der Lebensbedingungen nur bei verlagertem Epithel möglich sein und nicht bei noch geschlossenem Epithellager? Warum soll letztere Annahme zu den „Vererbungsgesetzen“ mehr in Widerspruch stehen, als die, dass die krebsige Entartung erst am verlagerten Epithel erfolgt: Die Zellen dieses letzteren sind doch ebenfalls Abkömmlinge des normalen Epithels!

Die primäre krebsige Entartung des Epithels braucht man doch nicht so zu verstehen, dass die einzelne ausgebildete Epithelzelle sich von heute auf morgen in eine Krebszelle umwandelt! Aber es steht gewiss nichts der Annahme im Wege und ist dieselbe sogar mit den sogenannten „Vererbungsgesetzen“ vereinbar, dass infolge der auch den Körperzellen immanenten Variationsfähigkeit unter veränderten Lebensbedingungen, auf dem Wege der Intraselection, durch Zurücktreten vorhandener Eigenschaften (z. B. physiologische Function) und mächtige Entfaltung anderer bis dahin vielleicht völlig latenter oder wenigstens nur schwach entwickelter Eigenschaften (z. B. Assimilationsvermögen) eine Zellgeneration entsteht, welche sich durch eine fundamentelle biologische und morphologische Aenderung des Zellcharakters auszeichnet.

Dieser Auffassung der krebsigen Entartung der Epithelzelle habe ich bereits in einem früheren Artikel Ausdruck verliehen.<sup>1)</sup>

---

<sup>1)</sup> Virch. Arch. Bd. 141 1895.

Die Stelle der Linsenepithelien ist eine wichtige, weil sie die Verbindung zwischen dem Linsenkörper und dem Linsenstiel bilden. In der Linsenepithelien sind die Zellen in zwei Schichten angeordnet. Die äußere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenoberfläche bedecken. Die innere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenmitte bedecken. Die Linsenepithelien sind in zwei Schichten angeordnet. Die äußere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenoberfläche bedecken. Die innere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenmitte bedecken.

Die Linsenepithelien sind in zwei Schichten angeordnet. Die äußere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenoberfläche bedecken. Die innere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenmitte bedecken. Die Linsenepithelien sind in zwei Schichten angeordnet. Die äußere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenoberfläche bedecken. Die innere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenmitte bedecken.

Die Linsenepithelien sind in zwei Schichten angeordnet. Die äußere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenoberfläche bedecken. Die innere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenmitte bedecken. Die Linsenepithelien sind in zwei Schichten angeordnet. Die äußere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenoberfläche bedecken. Die innere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenmitte bedecken.

Die Linsenepithelien sind in zwei Schichten angeordnet. Die äußere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenoberfläche bedecken. Die innere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenmitte bedecken. Die Linsenepithelien sind in zwei Schichten angeordnet. Die äußere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenoberfläche bedecken. Die innere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenmitte bedecken.

Die Linsenepithelien sind in zwei Schichten angeordnet. Die äußere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenoberfläche bedecken. Die innere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenmitte bedecken. Die Linsenepithelien sind in zwei Schichten angeordnet. Die äußere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenoberfläche bedecken. Die innere Schicht besteht aus den Linsenepithelien, die die Linsenmitte bedecken.

