FROM THE FUND BEQUEATHED BY
ROBERT CHARLES BILLINGS
1819 1893
TO THE
BOSTON MEDICAL LIBRARY
No 8 THE FENWAY

8 p. 26

Das pathologische Wachsthum

der Gewebe

bei der Hypertrophie, Regeneration, Entzündung
und Geschwulstbildung.

Von

Dr. Hugo Ribbert,
ordentl. Professor der allgem. Pathologie u. pathologischen Anatomie
an der Universität Zürich.

Mit 5 Figuren im Text.

Bonn
Verlag von Friedrich Cohen
1896.

BOSTON MEDICAL
SEP 28 1916
LIBRARY

13962 Bi.50

Inhalt.

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Das Wachsthum bei der Hypertrophie	3
III.	Das Wachsthum bei der Regeneration	15
IV.	Das Wachsthum bei der Entzündung	24
V.	Das Wachsthum der Geschwülste	51
VI.	Schluss	101

I. Einleitung.

Unter pathologischen Verhältnissen, bei der Regeneration, der Hypertrophie, der Entzündung und der Geschwulstbildung sehen wir oft ausgedehnte Wachsthumserscheinungen zu Tage treten, deren Ursachen zwar viel besprochen, aber keineswegs ausreichend erforscht wurden. Unter normalen Bedingungen dagegen beobachten wir, wenigstens im erwachsenen Körper, nur an verhältnissmässig wenigen Zellarten, wie besonders den Deckepithelien, dauernde, aber auch dann nur relativ geringe Vermehrungsvorgänge. Indessen wissen wir, dass der völlige Mangel einer Proliferation nicht der Ausdruck einer Wachsthumsunfähigkeit ist, dass die Zellen vielmehr, mit spärlichen Ausnahmen, sehr wohl im Stande sind sich zu vermehren, freilich die einen mehr, die anderen weniger, und dass auch jene schon in der Norm wachsenden Zellen sich nach Eintritt pathologischer Processe noch weit stärker neu zu bilden vermögen.

Was aber hindert nun die den normalen Organismus zusammensetzenden Zellen, die ihnen innewohnende Wachsthumskraft zur Geltung zu bringen? Der Grund liegt in dem gegenseitigen Einfluss, den die benachbarten Zellen und Gewebsbestandtheile auf einander haben, den aber auch der ganze Körper auf seine einzelnen Theile ausübt. Dabei kommen in Betracht die Lagerungs- und Druckverhältnisse, die Beziehungen zu dem Blutgefässapparat und zum Nervensystem, bei den Drüsen die Anforderungen an die Secretion, bei dem Muskel an die Contraction, beim Knochen an die Bewegung etc. Auf die Summe aller dieser gegenseitigen Einwirkungen wendet man wohl den Ausdruck „Gewebsspannung“ an. Doch muss man sich stets gegenwärtig halten, dass man hierunter nicht lediglich die mechanischen Beziehungen zu verstehen hat.

Wenn nun aber diese Erklärung für das völlige Fehlen oder die geringe Intensität der Wachsthumsprocesse zutreffend ist, so muss die Beseitigung der in jenen Einflüssen liegenden Hindernisse die Vermehrung der Zellen auslösen können. In der That ist das seit Langem die allgemeine und wohlbegründete Annahme. Aber obgleich dieser Gesichtspunkt von vielen Seiten auf die verschiedensten Fällen angewendet und viel discutirt wurde, ist er doch noch keineswegs in seiner vollen Bedeutung gewürdigt worden. Auf den folgenden Blättern soll der Versuch gemacht werden, die in den Zellen schlummernde und nur unter besonderen Verhältnissen sich äussernde Vermehrungsfähigkeit auf ihre Verwerthbarkeit für die Erklärung der verschiedenen Wachsthumsvorgänge, vor Allem auch für die Geschwulstentwicklung eingehend zu prüfen und die Bedingungen genauer festzustellen, unter denen sie zur Geltung gelangt.

BOSTON MEDICAL
SEP 28 1916
LIBRARY.

II. Das Wachsthum bei der Hypertrophie.

Die Hypertrophien, welche sich an quergestreiften und glatten Muskelfasern bei dauernd vermehrter Thätigkeit, an Drüsen dann einstellen, wenn von paarigen die eine fortfiel oder wenn grössere Abschnitte einer einzeln vorhandenen verloren gingen, sind Gegenstand vieler theoretischen Besprechungen und experimenteller Untersuchungen gewesen. Allein zu einem allseitig befriedigenden Abschluss ist die Frage noch nicht gebracht.

Insbesondere fehlt es für das Zustandekommen der Drüsenhypertrophie an einer ausreichenden Erklärung. Für die Niere hat sich zuletzt Ziegler[1]) dahin ausgesprochen, dass, wie bei den Muskeln, auch bei ihr eine vermehrte Thätigkeit in Betracht komme, die durch die Anwesenheit im Blut sich anhäufender chemischer Substanzen veranlasst wird. Diese Anschauung muss dahin führen, dass die Möglichkeit einer Hypertrophie überall da ausgeschlossen wird, wo die Ansammlung chemisch wirkender Stoffe nicht nachgewiesen werden kann. So bestreitet dann Ziegler die von mir[2]) aus anatomischen Beobachtungen und aus Experimenten erschlossene compensatorische Hypertrophie des Hodens.

Dem könnte man nun zunächst entgegenhalten, dass es noch keineswegs entschieden ist, ob nicht die Exstirpation des einen Hodens zu einer Functionssteigerung des andern führen müsste, in gleichem Sinne, wie es bei den Nieren der Fall ist. Denn es kann ja gewiss auch die Bildung des Sperma mit einer

---

1) Ueber die Ursachen der pathologischen Gewebsneubildungen. Virchow's Festschrift Bd. II.

2) Virchow's Archiv Bd. 120, p. 247. — Archiv für Entwicklungsmechanik Bd. I.

Art Secretion verbunden sein. Allerdings fehlt es uns bis jetzt für diese Vorstellung an Anhaltspunkten.

Aber auch wenn so etwas nachgewiesen wäre, würde ich die Frage nicht als gelöst betrachten. Denn vor Allem erscheint mir die Annahme nicht genügend gesichert, dass eine verstärkte Function an sich die Zellen zur Hypertrophie resp. Hyperplasie bringt. Dass Beides häufig zusammentrifft, ist ja zweifellos, aber das causale Verhältniss ist unaufgeklärt.

Neben der Vorstellung von einer direkten Wirkung der verstärkten Funktion hat man auch dem Gedanken Raum gegeben, dass die Hypertrophie der Niere als die Folge einer über das erforderliche Maass hinausgehenden Regeneration für das verbrauchte Zellmaterial zu betrachten sei. Ziegler hat sich dagegen ausgesprochen, indem er betont, dass die normale Thätigkeit des Organes keinen Zellverbrauch bedinge, dass von einem solchen anatomisch nichts wahrzunehmen sei. Wo aber kein Untergang eintritt, könne natürlich auch keine Regeneration in Frage kommen. Aber wenn auch keine ganzen Zellen untergehen, so ist doch mit der Sekretion ganz gewiss ein Protoplasmaverbrauch verbunden, der mit der erhöhten Function zweifellos auch gesteigert sein wird. Insofern aber ist die Frage nicht ohne Weiteres abzuweisen, ob nicht für den erhöhten Zerfall unter diesen neuen Verhältnissen auch ein übermässiger Ersatz denkbar wäre, der zur Vergrösserung der Zelle und schliesslich auch zur Theilung führen könnte. Wir wollen diesen Gedanken jedenfalls genauer analysiren.

Die normalen Epithelien der Harnkanälchen arbeiten nicht mit ganzer Kraft, sondern etwa nur mit der halben, wie man wohl daraus entnehmen darf, dass nach Entfernung der einen Niere die andere auch vor Eintritt der Hypertrophie die Leistung der fehlenden mit übernimmt. Nothnagel hat die normal nicht in Anspruch genommene Kraft als Reservekraft bezeichnet. Die Erscheinung ist wohl so zu deuten, dass die Theile, die gerade unbeschäftigt sind, sich von der voraufgegangenen Thätigkeit wieder erholen, um diese Möglichkeit gleich darauf den anderen zu gewähren, sei es nun, dass es sich um die Abwechslung der einzelnen Zelltheile, oder der einzelnen Epithelien handelt. Nach Entfernung des einen Organes aber arbeitet das

andere mit verdoppelter Kraft. Man darf nicht ohne Weiteres sagen, mit voller Kraft, weil man nicht mit Sicherheit bestimmen kann, ob nicht die Niere noch mehr zu leisten fähig wäre. Man könnte versucht sein dies anzunehmen, weil man eine anderenfalls nothwendig sich ergebende Inanspruchnahme aller Zelltheile oder aller Epithelien unwahrscheinlich finden dürfte. Indessen lehren meine Secretionsversuche[1]) nach Exstirpation einer Niere, dass die Carminausscheidung charakteristische Veränderungen erleidet, die in dem Auftreten sonst nicht beobachteter rother Granula und grösserer zum Theil in Vacuolen liegender Carminkörnchen im Protoplasma der Epithelien ihren Ausdruck finden. Meine Befunde stehen offenbar in naher Beziehung zu den von Enderlen[2]) erhobenen, der nach Nephrectomie in dem restirenden Organ allerlei Unregelmässigkeiten der Granula und Vacuolenbildung eintreten sah. Diese Thatsachen lassen darauf schliessen, dass die Epithelien wirklich bis zur vollen Leistungsfähigkeit in Anspruch genommen sind.

Durch die erhöhte Zellthätigkeit wird nun zweifellos, wie oben bereits bemerkt wurde, mehr Zellsubstanz verbraucht und zu ihrem Ersatz muss die Assimilation lebhafter werden. Aber das Zustandekommen einer Hypertrophie würde nicht nur dies, sondern weiter voraussetzen, dass die Neuanbildung nicht nur verstärkt wird, sondern dass sie über das an sich schon vergrösserte Maass noch hinausgeht und somit mehr neues Zellmaterial liefert, als zum Ersatz des verbrauchten nothwendig ist. Indessen schliesst diese Vorstellung nicht geringe Schwierigkeiten in sich, und Anhaltspunkte dafür, dass wirklich auf diese Weise alle Hypertrophie erklärt werden müsste, sind nicht vorhanden. Man kann sich nur auf die Thatsache der Organvergrösserung berufen. Aber es fragt sich, ob wir nicht bessere Erklärungen finden können.

Wie bei der Niere ist es auch bei anderen Drüsen und ebenso auch bei der Muskulatur.

Wir werden daher erörtern müssen, ob nicht auf anderem

---

1) Untersuchungen über die normale und patholog. Physiologie und Anatomie der Niere. Vortrag auf der Naturforscherversammlung in Wien 1894. Die Abhandlung erscheint in der Bibliotheca medica.

2) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 41.

Wege ein Verständniss der ja unzweifelhaft gegebenen Beziehungen zwischen vermehrter Arbeit und Hypertrophie gewonnen werden kann.

Man hat nun bekanntlich noch zwei weitere Möglichkeiten in's Auge gefasst, nämlich den Einfluss des Nervensystems und den der Hyperämie, die mit der vermehrten Thätigkeit sich einstellt.

Dass vom Nervensystem Einwirkungen ausgehen, welche Hypertrophie herbeiführen können, ist nicht zu bezweifeln. Wir veranlassen den Muskel durch eine verstärkte Innervation mehr zu arbeiten. Wenn das dauernd geschieht, so wird er hypertrophisch. Aber ob hier der innere Zusammenhang so ist, dass die Muskelzellen durch den erhöhten nervösen Antrieb direkt veranlasst werden, für den höheren Verbrauch an Substanz über das .nothwendige Maas hinaus zu assimiliren, ist fraglich. Ebenso unsicher ist es, ob nach Entfernung einer Drüse die andere durch reflectorische oder durch solche Nervenreize, welche durch die nicht zur Secretion gelangten Stoffe auf das Centralnervervensystem ausgeübt und von diesem auf das restirende Organ übertragen werden, zur Zunahme des Protoplasma gebracht werden kann. Denn unsere bisherigen Erfahrungen sagen uns nichts darüber, ob die direkte Einwirkung eines Nerven auf Gewebstheile Wachsthumsvorgänge in ihnen auslösen kann. Es würde sich dabei um die so viel discutirten direkten trophischen Einflüsse des Nervensystems handeln. Aber die bis jetzt in dieser Richtung verwertheten Beobachtungen und angestellten Untersuchungen lassen noch keine Schlüsse auf unser Gebiet zu und so lange keine besseren Grundlagen gewonnen wurden, wird man immer wieder den Nerveneinfluss darin suchen wollen, dass er eine Erhöhung der Function und dadurch Hypertrophie herbeiführe. Damit stehen wir dann aber wieder an dem oben bereits berührten Gesichtspunkt.

Zweitens hat man an die Hyperämie gedacht. Cohnheim war der Ansicht, dass die verstärkte Nahrungszufuhr bei activer Hyperämie in arbeitenden Organen verstärkten Ansatz bedinge. Man hat aber diese Anschauung mehr und mehr verlassen und glaubt annehmen zu sollen, dass eine arterielle Hyperämie für sich allein keinen Einfluss auf das Eintreten und das Fortschreiten der Wachsthumsprocesse habe. Die Hyperämie

wirke nur begünstigend dadurch, dass sie den zu stärkerer Arbeit gezwungenen und desshalb hypertrophirenden Zellen mehr Nährmaterial liefern.

Indessen fehlt es für die Vorstellung, dass arterielle Congestion ohne Einfluss auf das Gewebswachsthum sei, an genügender Begründung. Man sagt zwar gewöhnlich, wenn im Bereiche activer Hyperämie eine Gewebsneubildung beobachtet werde, so sei das nicht die Folge der vermehrten Blutzufuhr, sondern der begleitenden Umstände, wie traumatischer Einwirkungen und entzündlicher Processe. Die Congestion allein machte so etwas nicht. Indessen ist zu beachten, dass man nicht in der Lage ist, auf experimentellem Wege reine arterielle Hyperämien zu erzeugen, bei denen nicht auch wachsthumshemmende Momente in Betracht kommen könnten und deren Dauer lange genug wäre, um eventuell deutliche Wachsthumserscheinungen hervortreten lassen zu können. Erst wenn unter diesen Umständen kein positives Resultat erzielt würde, liesse sich jene negative Auffassung begründen. Uebrigens müssen ja Schwellungen auch kurz congestionirter Theile allein schon in Folge der vermehrten Blutmenge eintreten. Es dürfte aber unmöglich sein zu behaupten, dass damit keine, wenn auch geringe Gewebszunahme verbunden ist.

Was man für die arterielle Hyperämie als feststehend ansieht, nimmt man auch für die Stauungshyperämie an. Klebs hat freilich betont, dass durch sie wegen des vermehrten Blutgehaltes der Organe eine Hypertrophie eintrete, allein von vielen Seiten ist dem widersprochen worden. Samuel[1]) hat die Frage experimentell an den Flügeln junger Tauben in dem Sinne studirt, dass er den Einfluss von Stauung auf das Wachsthum der Federn feststellte. Er kam dabei zu einem negativen Resultat. Allein seine Versuche sind nicht einwandfrei. Denn die von ihm erreichte Stauung war viel zu hochgradig, um beweisend sein zu können. Wenn sie so beträchtlich ist, dass erhebliche Blutstromverlangsamung eintritt und dadurch die Ernährung herabgesetzt wird, dürfte man auf eine Wachsthumserhöhung nicht mehr zu rechnen haben. Beim Menschen, für den die Meinung von Klebs hauptsächlich gilt, kommen jedenfalls nur relativ geringe, aber lange Zeit währende Stauungen in Betracht. Unter ihrem Ein-

---

1) Virchow's Archiv Bd. 108, S. 1.

fluss aber sehen wir ja in Leber, Milz und Niere neben atrophischen Zuständen auch Zunahme des Bindegewebes eintreten.

Aber auch wenn nun eine Vermehrung von Gewebsbestandtheilen beobachtet wird, so ist es doch fraglich, ob man dafür die venöse Stauung direkt verantwortlich machen kann. Denn es fehlt ja an einer Erklärung, wie die Zellen, die doch ihren Stoffwechsel selbst reguliren, dazu kommen sollten, desshalb, weil das Blut, und noch dazu nur das venöse, in den Gefässen vermehrt ist, aus ihm nun mehr Nahrung zu entnehmen, als sie zum Ersatz des verbrauchten Materials nothwendig haben. Man könnte sich eher denken, dass sie weniger assimilirten, da die Function der unter dem Einfluss der Stauung stehenden Gewebe herabgesetzt zu sein pflegte.

Wäre es nun aber nicht möglich einen anderen Einfluss der Hyperämie als den der vermehrten Nahrungszufuhr ausfindig zu machen? Die folgenden Ueberlegungen dürften zu einer Bejahung der Frage führen.

Mat hat bisher nämlich das mechanische Moment, welches jede Hyperämie mit sich bringen muss, nicht berücksichtigt. Es ist gegeben in der Vergrösserung, welche das Organ durch die verstärkte Blutzufuhr nothwendig erfährt und welche ebenso nothwendig die gegenseitigen Lagerungsverhältnisse seiner Bestandtheile ändern muss. Was ist die Folge davon? Wenn ein Körpertheil von 1 cm Durchmesser durch active Hyperämie um ein Viertel verdickt wird, so werden dadurch die beiderseitigen äussersten Gewebsbestandtheile um eben so viel von einander entfernt. Im Inneren des Organes müssen aber ebenfalls die Zellen in der gleichen Richtung von einander abrücken. Das bedeutet eine Verminderung der normalen Spannungsverhältnisse, daher eine Auslösung der schlummernden Wachsthumsenergie und damit eine Zellvergrösserung und Vermehrung bis zur Wiederherstellung der aufgehobenen die Proliferation hemmenden gegenseitigen Einwirkungen. Man könnte zwar sagen, diese Gefässerweiterung trete für die beseitigte Spannung ein und verhindere ein Zellenwachsthum. Aber man darf eben, wie schon in den einleitenden Worten bemerkt wurde, die „Spannung“ nicht als eine Druckerscheinung auffassen, sondern man muss an ihr die Summe aller gegenseitigen

Beeinflussungen sehen. Die Hyperämie würde also ebenso wenig die durch die Gewebsdehnung ausgelöste Vermehrung zu verhindern vermögen, wie sie es bei der Entzündung thut, wo trotz hochgradiger Blutfülle die lebhaftesten Wucherungen eintreten. Die Congestion hat also durch die Auseinanderdrängung der Organtheile Wachsthum zur Folge. Aber dieses wird sich genau den mechanischen Verhältnissen der Hyperämie anpassen. Es hört auf, wenn die Gewebslücken wieder gefüllt sind und würde nur auf's Neue zunehmen, wenn die Blutzufuhr sich wieder verstärkte. Von dem Grade der letzteren allein hängt also der Grad der Zellvermehrung ab.

Aber man darf nun nicht denken, dass zur Ausbildung des Wachsthums stets eine räumliche Entfernung der Gewebszellen von einander eintreten müsse. Auch eine Dehnung der einzelnen Zellen muss ebenso wirken. Bei ihr werden die Protoplasmatheile auseinandergezogen und dadurch wird intracellular eine zum Ansatz neuer Substanz führende Entspannung bedingt. Denn selbstverständlich muss die Aufhebung der Wachsthumshindernisse zwischen den einzelnen Protoplasmatheilen ebenso wirken wie zwischen ganzen Zellen. In diesem Sinne wirkt auch die Erweiterung der Gefässe auf ihre Wand. Die Endothelien und anderen Elemente werden dauernd gedehnt und gerathen dadurch in Wachsthum.

Auf diese Weise kommt freilich zunächst nur eine Vergrösserung der einzelnen Zellen zu Stande, aber wenn sie über ein gewisses Maass hinausgeht, führt, wie Verworn[1]) das jüngst auseinandergesetzt hat, die innere Organisation der Zelle selbst zur Theilung.

Wir wollen alle diese Gesichtspunkte auf einzelne Organe anwenden.

Betrachten wir zunächst die Niere.

Die Hyperämie führt zur Vergrösserung der Glomeruli und einer stärkeren Dehnung ihrer Capillaren. Diese müssen bei dauernder Blutüberfüllung eine derselben entsprechende Zunahme ihrer Wandung erfahren. Aber auch das überziehende Epithel wird beeinflusst. Entweder seine Zellen werden als ganze Gebilde von einander entfernt, oder sie werden an sich gedehnt.

---

1) Allgemeine Physiologie 1895, S. 512.

Beide Bedingungen führen zu Neubildungsprocessen, so dass nun der grössere Capillarknäuel wieder wie vorher von Epithel überzogen ist.

Wie verhalten sich nun aber die Harnkanälchen? Die Vergrösserung des Organes erfolgt gleichmässig nach allen Richtungen und so müssen sich, da die radiären Durchmesser der Rinde sich verlängern, die in dieser Richtung verlaufenden geraden Harnkanälchen und Schleifen nothwendig dehnen, die Innenfläche der Membrana propria muss in der Längsrichtung sich vergrössern. Auch daraus resultirt wie an den Glomerulis eine Zunahme der Zellen.

Anders liegen die Verhältnisse bei den gewundenen Harnkanälchen. Bei diesen kann von einer Entspannung der Epithelzellen durch die erweiterten Capillaren nicht wohl die Rede sein. Eher könnte man an eine Compression denken. Auch die Erweiterung des Lumens durch die vermehrte Harnmenge wird sich in diesem Sinne nicht verwerthen lassen. Aber die verstärkte Thätigkeit muss intracellar eine Verminderung der auf den Protoplasmatheilen lastenden Wachsthumshindernisse herbeiführen. Denn die doppelte Menge der auszuscheidenden Substanzen wird die Lücken und Bahnen des Zellleibes erweitern und dadurch muss das zwischen ihnen ausgespannte Protoplasma eine Dehnung erfahren oder wenigstens unter geringeren Wachsthumsdruck gerathen und sich desshalb vermehren. So führt also wohl die erhöhte Function zur Hypertrophie aber nicht durch ihre direkte Einwirkung auf das Protoplasma. Was für die gewundenen Harnkanälchen gilt, würde natürlich auch für andere an der Secretion betheiligte in Betracht kommen.

Was nun für die Niere zutrifft, lässt sich auch auf andere Organe übertragen, so z. B. auf die Leber, die wir nun betrachten wollen.

Die Versuche von Ponfick[1]), Meister[2]) u. A. haben gelehrt, dass man drei Viertel des Organes exstirpiren kann, ohne dass das Thier zu Grunde geht. Der Verlust wird durch compensatorische Vergrösserung der restirenden Theile gedeckt. Wie kommt sie zu Stande? Zur Erklärung können wir uns erstens

---

1) Virchow's Archiv Bd. 119 u. 138.
2) Ziegler's Beiträge Bd. XV.

auf die veränderten Circulationsverhältnisse stützen. Nach dem operativen Eingriff tritt zunächst Hyperämie und Schwellung der übriggebliebenen Abschnitte ein. Unter dem Mikroskop machen sich diese Erscheinungen nicht etwa durch eine Compression der Leberzellenreihen geltend. Das erklärt sich daraus, dass die Acini im Ganzen sich erheblich vergrössern, so dass trotz der Hyperämie noch Raum für die Zellen bleibt. Ihre Reihen müssen nun aber mit der Verlängerung des radiären Durchmessers der Läppchen eine D e h n u n g erfahren und dadurch im obigen Sinne Wachsthumserscheinungen zeigen, die man ja an der Gegenwart der Mitosen leicht nachweisen kann.

Diese Verhältnisse lassen sich auch auf die Umgebung von Wunden und Einschnitten der Leber übertragen. Man weiss ja, dass die daran anschliessende Vermehrung der Zellen sich auf weite Entfernungen im Umkreise erstrecken kann. Ebenso weit geht aber auch die Hyperämie, die nun hier in gleicher Weise wirken muss wie bei dem Zustandekommen der compensatorischen Hypertrophie.

Bei der Leber sind wir aber, wenigstens für die compensatorischen Vorgänge, in der Lage, noch ein zweites Moment zur Erklärung heranziehen zu können, nämlich die durch verstärkte Secretion bedingte intracellulare Protoplasmadehnung, die hier wie bei den gewundenen Harnkanälchen eine Erweiterung der Zelllücken verursachen kann, und dann zu denselben Folgen führen wird.

Die mechanischen Bedingungen der Hyperämie müssen nun wie bei Leber und Niere, auch bei anderen Drüsen und so auch bei dem H o d e n in Betracht gezogen werden. Lange dauernde verstärkte Blutzufuhr muss vermittelst der Erweiterung der Capillaren und der davon abhängigen Anschwellung des Organes eine Dehnung der radiär angeordneten Hodenkanälchen herbeiführen. Diese werden dann Wachsthumsprocesse eingehen.

Man darf aber auch an die intracellular entspannende Wirkung verstärkter Function denken. Denn es hat durchaus nichts Unwahrscheinliches anzunehmen, dass, wie oben schon berührt wurde, auch bei der Spermabildung eine Art Secretion bestimmter Stoffe stattfindet.

Auf eine Besprechung anderer Drüsen einzugehen, dürfte nicht mehr erforderlich sein.

Wenn wir nun aber die dauernde arterielle Hyperämie in so grossem Umfange für die Hypertrophie, wenn auch im anderen Sinne als früher in Anspruch nehmen, so erhebt sich jetzt die Frage, auf welche Weise sie denn zu Stande kommt.

Am einfachsten läge die Erklärung, wenn bei allen Drüsen nach Exstirpation des einen Organes oder grosser Theile eines einzelnen eine Retention secretionsfähiger Substanzen im Blute einträte.

Man kann sich dann vorstellen, dass jene Stoffe das nervöse Centrum reizen und dass dieses nun die Hyperämie des anderen Organes oder des restirenden Abschnittes herbeiführt.

Oder die zurückgehaltenen Substanzen bewirken direkt eine vermehrte Thätigkeit der Epithelzellen und diese lösen eine vermehrte Blutzufuhr aus. So hat z. B. Nothnagel die Hyperämie gedeutet.

Nun wird man diese Erklärungen zwar ohne Weiteres für Drüsen wie Niere und Leber gelten lassen, für den Hoden aber kaum acceptiren wollen, da genügende Anhaltspunkte für die oben als nicht unwahrscheinlich bezeichnete secretorische Function desselben nicht vorliegen. Bei ihm müsste dann die Hyperämie anders aufgefasst werden, aber eine sichere Deutung ist noch nicht möglich. Man könnte an reflectorische Einflüsse denken, indem die Durchschneidung der Drüsennerven bei der Exstirpation des einen Organes dazu führte, dass der in centripetaler Richtung degenerirende sensible Nerv lange dauernde Reizungen veranlasste. Man könnte sich auch vorstellen, dass nach Fortfall der von der einen Drüse herrührenden Erregungen zum vasomotorischen Centrum, nun, da auch die centrifugalen Leistungen zu demselben Organe ausfallen, das Centrum seine ganze Anregung auf die Gefässe der anderen Drüse überträgt.

Wie aber auch die Hyperämie zu Stande kommen mag, jedenfalls haben wir in ihr eine Erscheinung kennen gelernt, die auf mechanischem Wege die den Zellen innewohnende Wachsthumsenergie auslöst. Dazu kommt dann die intracellulare Entspannung durch die verstärkte Function.

Gehen wir nun von den Drüsen zum Muskel über und fragen, ob bei ihm ähnliche Gesichtspunkte in Betracht kommen.

Gewöhnlich nimmt man an, dass auch hier die verstärkte

Function entweder direkt eine Zunahme von Protoplasma veranlasse, oder dass es sich um eine über das nothwendige Maass hinausgehende Regeneration handele. Aber diese Auffassung unterliegt denselben Bedenken, die wir bei den Drüsen hervorgehoben haben.

Nun wird aber dem stärker arbeitenden Muskel mehr Blut zugeführt, er wird hyperämisch. Was Herz und glatte Muskulatur in der Umgebung von Ostien angeht, so hat Koester in seinen Vorlesungen stets darauf hingewiesen, dass ein vermehrter Blutgehalt dadurch entsteht, dass bei Hindernissen für die Fortbewegung des Inhaltes wegen der grösseren Schwierigkeit einer vollkommenen Zusammenziehung verhältnissmässig lange ein Zustand mittlerer Contraction vorhanden ist, der nothwendig einen besseren Blutgehalt gestattet als er bei völliger Dilatation des Lumens der Organe oder bei stärkster Contraction gegeben sein kann. Aber auch in allen anderen Muskeln entsteht Hyperämie als Folge der erhöhten Thätigkeit. Sie bringt durch Erweiterung der Gefässe eine Anschwellung der ganzen Muskeln mit sich, in denen nun die einzelnen Fasern auseinander und von der Mitte nach allen Seiten abgedrängt werden. Da sie nun aber zwischen zwei festen Endpunkten ausgespannt sind, so erfahren sie nothwendig eine Dehnung, da ja eine stärkere gebogene Linie eine grössere Länge hat als eine die gleichen Punkte verbindende weniger gebogene. Der Zug an den Muskelfasern hat aber nothwendig eine intracellulare Entspannung zur Folge, die nun durch Auslösung der Wachsthumsenergie Neubildung von Muskelsubstanz herbeiführt.

So wächst der Muskel gleichsam in die räumlichen, der späteren Hypertrophie entsprechenden Verhältnisse hinein, die durch die Hyperämie geschaffen werden.

Ist nun aber die bisher ausgeführte Deutung richtig, dass die arterielle Hyperämie durch Dehnung der Gewebe die Wachsthumszunahme erzeugt, so muss bei der venösen Hyperämie, so weit sie nicht zu hochgradig ist und dadurch Ernährungsstörungen herbeiführt, das Gleiche denkbar sein. Auch hier müssen ja in der Hauptsache dieselben mechanischen Folgen eintreten, auch hier muss eine Dehnung des Gewebes und damit eine Verminderung der Wachthumshindernisse das nothwendige Ergebniss sein. Damit gewinnen wir die Möglichkeit einer Erklärung der

bei Stauungen beobachteten Zunahme von Bindegewebe, z. B. in der Niere. Aber freilich treten diese Folgezustände weit weniger auffallend hervor und insbesondere beobachten wir keine Hypertrophie functioneller Bestandtheile bei venöser Stauung. Aber das kann uns natürlich nicht überraschen. Denn wenn die passive Hyperämie gering ist, so ist auch die Entspannung nicht nennenswerth und ist sie andererseits hochgradig, so schädigt sie die Gewebe und verhindert dadurch das Wachsthum.

Fassen wir schliesslich das Resultat unserer Erörterungen kurz zusammen, so gewinnen wir folgende Sätze:

Die Hypertrophie von Drüsen und Muskeln lässt sich nicht aus einem direkten Einfluss der verstärkten Function auf das Protoplasma ableiten.

Sie kommt vielmehr erstens dadurch zu Stande, dass die in allen Fällen eintretende Hyperämie eine Dehnung der Gewebe und dadurch entweder ein Auseinanderrücken der ganzen Zellen oder der einzelnen Theile ihres Protoplasmas bewirkt.

Zweitens wird im stärker secernirenden Protoplasma durch den Eintritt reichlicherer zur Ausscheidung bestimmter Substanzen eine Erweiterung der mit Flüssigkeit gefüllten Lücken und dadurch eine Entfernung der Protoplasmatheile von einander herbeigeführt.

Alle diese Dehnungen der Gewebe und Zellen bringen eine Verminderung derjenigen Einwirkungen mit sich, welche in der Norm von den Körpertheilen und Zellen aufeinander ausgeübt werden und die dauernd vorhandene Wachsthumsenergie in Schranken halten. Die „Entspannung“ der Gewebe löst dieselbe aus und nun tritt ein Wachsthum ein, welches so lange dauert, bis die Organe sich der durch die Hyperämie und die Function bedingten Dehnung angepasst haben.

III. Das Wachsthum bei der Regeneration.

Regeneration nennen wir ganz allgemein den Wiederersatz für verloren gegangenes Gewebe. Die nachfolgenden Betrachtungen sollen wenn möglich zu einer genaueren Kenntniss der Ursachen dieses Vorganges führen. Bevor wir aber an diese Frage herantreten, soll die Erörterung einiger allgemeinen Punkte vorausgeschickt werden.

Wir müssen zunächst daran festhalten, dass jede neue Zelle nur aus einer gleichartigen oder nahe verwandten hervorgehen kann. Wir kennen keinen Fall, in welchem, bei der Regeneration nicht nur, sondern bei jedem pathologischen Wachsthum dies Gesetz der Specificität der Zellen durchbrochen würde. Im Bereich der normalen Entwicklung und Regeneration ist es von der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Anatomen voll und ganz anerkannt, unter den pathologischen Anatomen hat zuletzt Hansemann [1]) nachdrücklich darauf hingewiesen. Indessen dürfen wir den Begriff der Specificität doch nicht zu enge fassen, nicht so, als ob eine Zellart stets nur genau die gleiche bilden könne. Vielmehr ist unter nahe verwandten Zellen ein Austausch möglich. So gehen aus den Zellen des Periosts Knochenkörperchen, aus denen des Perichondriums Knorpelzellen, aus denen der Drüsenausführungsgänge die eigentlichen Drüsenzellen hervor. Das Verhältniss ist hier so aufzufassen, dass die Zellen, von denen die neuen abstammen, die weniger differenzirten sind, und beim Uebergang in jene nur die für sie charakteristischen Eigenschaften zur Geltung bringen. Ich habe

---

1) Studien über die Specificität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin 1893.

mich über diesen Zusammenhang, der bereits von Ziegler und von vom Rath [1]) betont worden war, auf Grund experimenteller Untersuchungen genauer ausgesprochen [2]). Nach Entfernung grösserer Stücke der Speicheldrüsen ergab sich, dass die Regeneration ausging von den Ausführungsgängen, dass diese unter baumförmiger Verästelung immer neue Gänge bildeten, an deren Enden schliesslich den normalen Acinis entsprechende Gebilde entstanden. In der Niere regeneriren, wie vorher bereits vor Allem durch Barth [3]) nachgewiesen worden war, ganz besonders lebhaft die geraden Harnkanälchen. Sie sind zweifellos die weniger differenzirten Elemente der Niere und insofern lässt sich der Vergleich mit der Speicheldrüse durchführen. Im Uebrigen freilich trifft er nicht zu, da ja die gewundenen Harnkanälchen bei der normalen Entwicklung nicht aus den geraden hervorgehen. An der Speicheldrüse dagegen wiederholt die Regeneration den entwicklungsgeschichtlichen Vorgang, der ja auch in der Differenzirung der functionellen Epithelien aus denen der Ausführungsgänge bestand. In letzteren blieben die Zellen unverändert und behielten so die Fähigkeit nach Verlust acinöser Elemente neue zu liefern.

Man könnte nun versucht sein, die Möglichkeit einer Regeneration auch auf weiter zurück liegende Zellen auszudehnen und z. B. anzunehmen, dass die von der Epidermis ausgegangenen Drüsen sich auch wieder aus dieser regeneriren könnten. Das ist indessen, wie es scheint, nicht der Fall. Die Erklärung liegt darin, dass die Epidermis auch nicht das geblieben ist, was sie auf früheren Entwicklungsstufen war, sondern dass sie selbst auch weiter differenzirt wurde.

Anders ist es vielleicht mit dem Bindegewebe in seiner Beziehung zum Periost und Knochen, Perichondrium und Knorpel, die von ihm entwicklungsgeschichtlich abstammen. Manche pathologischen Befunde lassen es möglich erscheinen, dass aus gewöhnlicher Bindesubstanz, also nicht nur aus Perichondrium und Periost, Knorpel und Knochen hervorgehen kann. Die Beob-

---

1) Biologisches Centralblatt 1891.

2) Archiv für Entwicklungsmechanik Bd. I.

3) Die histologischen Vorgänge bei Heilung der Nierenwunden. Habilitationsschrift. Marburg 1892.

achtungen beziehen in erster Linie auf Geschwülste, in denen jene Uebergänge oft und leicht zu sehen sind. Aber es ist dann fraglich ob sie sich voll und ganz für jene Metaplasie verwerthen lassen. Denn Knorpel z. B. findet sich wohl ausnahmslos in solchen Tumoren, die, von den reinen Chondromen natürlich abgesehen, aus einer foetalen Absprengung hervorgehen [1]). Er entwickelt sich also nicht aus dem Bindegewebe der Fundstelle des Tumors, sondern aus Bestandtheilen des letzteren, die aber eben auch abgesprengt sind und daher sehr wohl perichondraler Natur sein können.

Es liegt im Uebrigen nicht in meiner Absicht, die Bedeutung der Specificität der Zellen für die Regeneration und Metaplasie eingehender zu besprechen, da eine Erörterung aller hier in Betracht kommenden Einzelheiten für die Frage nach den Ursachen des Gewebswachsthums nicht erforderlich ist. Nur ein Punkt sei noch kurz berührt. Ist es möglich, dass auch entgegengesetzt dem soeben erörterten Wege die differenzirten Zellen sich in die geringer specificirten also z. B. die Drüsenepithelien in solche der Ausführungsgänge gleichsam zurückverwandeln können? Man wird annehmen dürfen, dass dieser Vorgang weniger leicht zu Stande kommt und die Erfahrung bringt dafür die Bestätigung. Aber er fehlt doch nicht ganz. Was die Drüsen angeht, so besitzen wir freilich keine absolut sicheren Thatsachen. Anzuführen wäre nur, dass man vielfach eine Umwandlung von Leberzellen in Gallengangsepithelien bei der Lebercirrhose für möglich hält. Dagegen kommt eine Metamorphose von Knorpel in Bindegewebe vor, wenn wir wenigstens die faserige Substanz, die so entsteht, als Bindegewebe betrachten dürfen. Im Allgemeinen aber liefern die am weitesten differenzirten Elemente immer wieder Abkömmlinge gleicher Art. Es sind also die specifischen, den Charakter der Zelle bestimmenden Eigenschaften so in den Vordergrund getreten, dass die auf der vorhergehenden Stufe in gleicher oder grösserer Stärke vorhandenen, zwar nicht verloren gegangenen, aber nur noch gering entwickelten Eigenthümlichkeiten jetzt für gewöhnlich nicht mehr zur Geltung kommen.

Unter allen Umständen aber müssen wir daran festhalten,

---

1) Vergl. die Dissertation von Chworostansky, Das Vorkommen von Knorpel in Geschwülsten. Zürich 1895.

dass bei der Regeneration die Zellen stets nur genau die gleichen oder doch nahe verwandte Abkömmlinge liefern.

Nun ist aber die Regenerationskraft der einzelnen Zellen und Gewebe eine ausserordentlich verschiedene. Das Epithel der äusseren Haut und Schleimhäute sowie das Endothel seröser Flächen wird rasch wiederersetzt, so dass man nach einiger Zeit durch nichts mehr an den früheren Defect erinnert wird. Ganz anders ist es aber schon bei den meisten epithelialen, drüsigen Organen. Die Speicheldrüsen allerdings regeneriren, wie oben betont wurde, sehr vollständig, aber bei der Leber und der Niere kommt es niemals zu einem Ersatz der verlorenen Theile. Zwar zeigen die angeschnittenen Gallengänge ziemlich lebhafte Wucherungserscheinungen, allein daraus geht kein neues Lebergewebe hervor. Das liegt nun gewiss nicht allein an dem Verhalten der Gallengangsepithelien, die ja doch zu den Leberzellen in demselben Verhältniss stehen wie die Ausführungsgänge der Speicheldrüsen zu den functionirenden Epithelien, sondern es hat seinen Grund zum grössten Theile in dem complicirten Bau des Organes. Die beim Embryo gegebenen Bedingungen, unter denen die Zellen und das Blutgefässnetz sich bilden und in der typischen Weise in einander wachsen, sind eben nach Verletzungen des Organes nicht mehr gegeben. Anders scheint es zu liegen, wenn der eine dieser beiden Factoren, das Blutgefässnetz nämlich, gegeben ist und um die Leberzellen ersetzt werden müssen. So ist es beim Menschen, wenn die letzteren durch einen regressiven Process, wie bei der acuten gelben Leberatrophie zu Grunde gingen. Unter diesen Verhältnissen beschrieben Meder [1]) und Marchand [2]) den Wiederersatz von Lebersubstanz durch eine den embryonalen Vorgang wiederholende Wucherung der Gallengänge, die hier aber in gegebene Bahnen hinein erfolgt.

In der Niere kommt es niemals zur Bildung neuer gewundener Kanälchen und Glomeruli. Auch hier wäre es gewiss schwer denkbar, dass neue Gefässknäuel entständen und dass kanalförmige Sprossen der alten Tubuli sich mit jenen in typischer Weise vereinigten. Aber Wucherungserscheinungen sehen wir ja am Harnkanälchenepithel und an den geraden tritt sogar eine nicht ganz geringe Neubildung ein.

1) Ziegler's Beiträge Bd. XVII, Heft 1.
2) ibid.

Der Organismus freilich leidet unter der mangelnden Regeneration von Leber und Nieren insofern nicht, als in beiden Organen der Ausfall durch die bereits erörterte compensatorische Hypertrophie gedeckt wird. Was die allgemeinen Beziehungen dieser beiden Vorgänge angeht, so stehen sie in einem umgekehrten Verhältniss zu einander. Die beiden genannten Organe z. B. regeneriren zwar wenig, hypertrophiren aber beträchtlich, die Speicheldrüse dagegen verhält sich gerade umgekehrt. Ich habe auf diesen Zusammenhang in meinem oben bereits citirten Aufsatz hingewiesen.

Noch weniger als die drüsigen Organe regenerirt der Muskel, dagegen besitzt wiederum der Nerv die Fähigkeit, nach Durchschneidung die Bahnen des peripheren Stückes wiederzuersetzen und auch am Amputationsstumpf entsteht eine lebhafte Neubildung von Fasern. Das Wachsthum geht vor allem von dem Axencylinder aus.

Beträchtliche Wucherungsfähigkeit zeigen ferner Bindegewebszellen und Blutgefässe. Beide wachsen in die verschiedensten Defekte hinein und füllen sie mehr oder weniger aus. Das so entstehende Granulationsgewebe tritt auch überall an die Stelle functionellen Gewebes, welches einer Regeneration nur unvollkommen fähig ist.

Sehr gering dagegen ist der Wideransatz von Knochen und Knorpel, so weit diese Gewebe selbst betheiligt sind. Allerdings tritt hier das Periost und Perichondrium für sie ein.

Diese wenigen kurzen Hinweise mögen genügen, um uns die Thatsache in das Gedächtniss zurückzurufen, dass die Regenerationskraft der einzelnen Gewebsarten eine ausserordentlich verschiedene ist. Dieser Umstand lehrt, dass die wichtigste Grundlage der Regeneration in den Eigenschaften der in Betracht kommenden Zellen zu suchen ist. Die erste Voraussetzung ist die, dass die Zellen überhaupt vermehrungsfähig sind, die zweite die, dass sie nun auch durch ihr Wachsthum neues, dem alten gleiches Gewebe zu bilden vermögen. Denn das eine hat nicht nothwendig das andere zur Folge.

Unter diesen Umständen kommt aber selbstverständlich der durch traumatische oder sonstige Eingriffe veranlassten Entfernung von Gewebstheilen nur die Rolle eines auslösenden Momentes

zu. Die zurückgebliebenen Zellen können ihre Proliferationsfähigkeit zum Ausdruck bringen und nun kann eventuell eine Regeneration eintreten.

Wie ist nun aber im Einzelnen der Zusammenhang zwischen dem Fehlen eines Theiles und der Wucherung der anstossenden Zellen?

Man sagt gewöhnlich kurzweg, es seien die Wachsthumshindernisse weggenommen, welche einer weiteren Vermehrung der Zellen im Wege standen. Das ist gewiss richtig, insoweit für den Stillstand des Wachsthums im erwachsenen Körper die gegenseitigen Lagerungsverhältnisse der einzelnen Gewebstheile und die sonstigen Einwirkungen in Betracht kommen, die sie auf einander ausüben. Fällt ein Gewebsabschnitt fort, so wird damit auch sein Einfluss auf die angrenzenden Zellen aufgehoben und diese können die in ihnen bis dahin schlummernde Wucherungsfähigkeit zur Geltung bringen.

Strenge genommen müssten nun aber nur die den Defekt direkt berührenden Bestandtheile von dem Ausfall getroffen werden. Denn bei einem glatten Schnitt z. B. kommt ja für die etwas weiter vom Rande abliegenden Abschnitte keinerlei Beseitigung von Wachsthumshindernissen in Betracht. Und doch tritt oft auf weite Entfernung eine Zellproliferation ein. Für die Leber wurde dies im vorigen Kapitel bereits hervorgehoben. Die Erscheinung wäre völlig unverständlich, wenn der Verlust eines Gewebsabschnittes keine anderen Folgen für die anstossenden Theile hätte, als den durch die Lücke bedingten Fortfall von Wachsthumshindernissen. Aber das ist nicht der Fall. Denn regelmässig tritt in weitem Umkreise Hyperämie mit verstärkter Exsudation und mit Emigration von Leukocyten ein. Diese Vorgänge können für die fixen Gewebsbestandtheile nicht ohne Bedeutung sein. Es kommt hier vor Allem in Betracht das mechanische Moment der Hyperämie und eine zur Schwellung der Defecträuder führende Erweiterung der Saftspalten. Daraus resultirt aber für die fixen Bindegewebszellen und für die Endothelien eine erhebliche Verschiebung ihrer gegenseitigen Verhältnisse und ihrer Beziehungen zur Zwischensubstanz. Die Zellen müssen sich von einander entfernen, sie müssen sich theilweise oder ganz loslösen und daraus ergiebt sich auch für sie eine Aufhebung der ihr normales Wachsthum einschränkenden Hindernisse. Sie vermehren sich, soweit

die Hyperämie reicht, die nach den bei der Hypertrophie besprochenen Gesichtspunkten auch für sich allein ohne erheblich gesteigerte Exsudation die mechanischen Bedingungen für eine Zellwucherung in sich trägt, da sie zu einer Dehnung des Gewebes und zu einer Erweiterung des Gefässnetzes führt.

Damit sind wir nun über die Ursachen der Zellproliferation am Defectrande ins Klare gekommen.

Ist nun aber die Wucherung der Zellen gleichbedeutend mit einer Regeneration? Diese Frage muss verneint werden und zwar aus folgenden Gründen. Wir hoben hervor, dass von der Aufhebung der Wachsthumswiderstände durch den alleinigen Ausfall von Gewebsabschnitten nur die dem Defekte nahe gelegenen Zellen getroffen werden. Sie werden dadurch zu einem Hineinwandern in denselben und zur Proliferation veranlasst. Die weiter ab liegenden Zellen erfahren keine Einwirkung durch die Entstehung einer Gewebslücke, ihre Wucherung wird vielmehr durch die Hyperämie mit ihren Folgen ausgelöst. Ein Beispiel mag dies noch klarer machen. Wenn im Oberflächenepithel ein Defect entstand, so sehen wir, dass derselbe durch ein Vordringen der an ihn anstossenden Epithelzellen ausgefüllt wird. Diese Wanderung beginnt schon, bevor die ersten Zelltheilungen auftreten, sie ist der erste Ausdruck der Regeneration. Nun finden sich aber bald Mitosen am Epithel in so grosser Entfernung vom Wundrande, dass von einer direkten Einwirkung des Defekts keine Rede sein kann. Diese Kerntheilungen werden durch die Schwellung des Bindegewebes veranlasst, die wiederum die Folge der Hyperämie resp. der Exsudation ist. Das Epithel wird als Ganzes über der anschwellenden Unterlage stärker gespannt und dadurch wird eine Vermehrung einzelner Zellen ausgelöst.

Als Ausdruck der Regeneration haben wir also hier wie in allen anderen Fällen lediglich die Proliferation der an die Lücke anstossenden Zellen zu betrachten.

Nun könnte man allerdings versucht sein, die Wucherung ferner gelegenen Elemente insofern doch zum Ausfall eines Gewebsbezirkes in Beziehung zu setzen, als man sagt, die Hyperämie sei die Folge der Defektbildung und so lasse sich die von ihr abhängige Zellproliferation doch indirekt aus dem Einfluss der letzteren ableiten.

Aber ist denn wirklich die Hyperämie, verstärkte Exsudation und Emigration von der Entstehung der Gewebslücke abhängig? Es dürfte schwer sein, hier einen Zusammenhang festzustellen. Wodurch kann dann aber die Hyperämie bedingt sein? Die Antwort ist nicht schwer zu geben. Bei Entstehung eines Defektes kommt eben nicht nur der Ausfall der Gewebe, nicht nur die Lücke als solche in Betracht. Vielmehr gehen von ihr noch andere Einwirkungen auf das Gewebe des Wundrandes aus. An Stelle der entfernten Abschnitte findet sich ja niemals ein leerer Raum. Denn die Lücke ist mindestens ausgefüllt durch ergossenes Blut, geronnenes Exsudat, abgestorbene Gewebsreste. Alle diese Substanzen sind aber nicht lebend, sondern todt und wirken deshalb auf alle Gewebe wie künstlich eingeführte Fremdkörper. Diese aber rufen stets Hyperämie mit ihren Folgen hervor, wie bei der Entzündung genauer besprochen werden muss. Die Regeneration für sich allein könnte nur studirt werden, wenn es möglich wäre, völlig leere Defekte zu schaffen. Aber das ist eben nicht möglich. Sie müssten zudem im Innern des Körpers gelegen sein, denn frei nach aussen sehende Lücken würden, auch wenn sie keine fremden Substanzen enthielten, doch immer den Einflüssen der äusseren Luft zugänglich sein. Bei der Entzündung werde ich übrigens einen Versuch besprechen, dessen Verhältnisse den hier theoretisch geforderten Bedingungen wenigstens nahe kommen.

Wenn so für die Zellwucherung bei der Regeneration stets zwei ursächliche Momente neben einander in Frage kommen, so ist es im Allgemeinen nicht möglich zu sagen, wie viel von den cellulären Processen dem einen, wie viel dem andern zuzuschreiben ist. Am leichtesten scheint es die Grenze zu ziehen, wenn man es mit wohlcharakterisirten Gewebsarten zu thun hat. In der That dürfte man z. B. die Wucherung der Axencylinder des durchschnittenen Nerven nur als einen regenerativen Process anzusehen haben. Auch das Auswachsen der Drüsenausführungsgänge, insbesondere der Speicheldrüsen wird man nicht anders auffassen können.

Bei dem Gewebe aber, welches neben den functionellen Bestandtheilen stets in Betracht kommt, nämlich bei dem gefässhaltigen Bindegewebe, ist eine Trennung der Wachsthumsvorgänge in die

regenerativen und die durch die Hyperämie ausgelösten nicht möglich.

Die Betrachtungen dieses der Regeneration gewidmeten Abschnittes führen uns also zu folgenden Schlüssen:

Die Regeneration beruht auf der den Zellen innewohnenden und durch die Entstehung einer Gewebslücke in Folge des Fortfalles von Wachsthumshindernissen ausgelösten Vermehrungsfähigkeit. — Aber nur die an den Defektrand angrenzenden Zellen werden von der „Entspannung“ getroffen.

Die Wucherung der weiter entfernt liegenden wird indirekt angeregt. Sie ist abhängig von der Hyperämie, welche durch die Einwirkung der in der Lücke vorhandenen Exsudate und abgetrennten Gewebstheile, die als Fremdkörper wirken, hervorgerufen wird. Die Blutüberfüllung bedingt wie bei der Hypertrophie durch Dehnung des Gewebes die Aufhebung der Wachsthumswiderstände.

IV. Das Wachsthum bei der Entzündung.

Um die Feststellung des Begriffes der Entzündung sind lebhafte literarische Kämpfe geführt worden. Welche von den einzelnen unter dem Mikroskop beobachteten Vorgängen die wesentlichen, welche die unwesentlichen, die primären oder secundären seien, ob sie alle zum Wesen der Entzündung gehören oder ob einzelne von ihr abzutrennen sind, ob überhaupt der so schwer zu umgrenzende Begriff festgehalten oder fallen gelassen werden soll, darüber gehen die Meinungen noch heute weit auseinander. Insbesondere ist in neuerer Zeit die Frage oft aufgeworfen worden, ob die an den fixen Gewebsbestandtheilen auftretenden proliferativen Processe zum Charakter der Entzündung gehören oder nicht.

Für Virchow war die Wucherung der Bindegewebskörperchen das Maassgebende. Die Erweiterung der Blutgefässe hatte nur die Bedeutung, den sich vermehrenden Zellen das nothwendige Nährmaterial zu bieten. Die Emigration war damals noch unbekannt. Als Cohnheim sie neu entdeckte, wurde sie zusammen mit den übrigen an den Gefässen ablaufenden Processen bestimmend für die Auffassung der Entzündung. Jetzt traten die Vorgänge am Gewebe in den Hintergrund. Weigert kam zu der Auffassung, sie seien lediglich dadurch veranlasst, dass in Folge des durch die Entzündungsursachen bedingten Unterganges eines Gewebsabschnittes eine Aufhebung von Wachsthumswiderständen eintrete und dadurch die Vermehrungsfähigkeit der Zellen, die nur wegen der im Gewebe herrschenden Spannung nicht zur Geltung kam, auf's Neue angefacht werde. Die als Folge der Entzündung sich einstellenden Proliferationsvorgänge wären danach mit dem regenerativen auf eine Stufe zu stellen. Noch

schärfer trennte Ziegler die vasculären und die im Gewebe sich vollziehenden Erscheinungen. Für ihn ist die Entzündung eine mit pathologischen Exsudationen aus den Blutgefässen verbundene örtliche Gewebsdegeneration. Alle Wucherungserscheinungen an den fixen Elementen sind regenerativer Natur. Eine noch grössere Rolle wurde der Regeneration durch Neumann zuertheilt, der unter Entzündung diejenige Reihe von Vorgängen zusammenfasste, welche sich nach primären Gewebsläsionen local entwickeln und die Heilung dieser Läsionen bezwecken. Die exsudativen Erscheinungen bereiten die Regeneration vor.

Die wichtige Entdeckung Cohnheims hatte also den Erfolg, dass die Entzündungslehre Virchow's von den meisten Seiten verlassen wurde. Aber auch hier gab es insofern Ausnahmen, als neben den Processen am Gefässsystem die Wichtigkeit der cellularen Vorgänge der fixen Elemente wieder in den Vordergrund geschoben wurde. Stricker liess die Zellen in den Entzündungsheerden auf den embryonalen Zustand zurückkehren und lebhaft wuchern. Grawitz vertheidigte mit seinen Schülern die Vorstellung, dass auch die Zwischensubstanz sich betheilige, da sie sich wieder in Zellen zurückverwandele, aus denen sie seiner Darstellung nach hervorgegangen sei. Daraus erklärte sich der Zellreichthum des Gewebes, zumal auch Leukocyten bei der Metamorphose des Gewebes entstehen sollen. Dieser Angriff auf die Bedeutung der Emigration und auf die herrschenden Vorstellungen von der Zellbildung wird aber jetzt meist als abgeschlagen betrachtet. Ein Hervorgehen von Zellen aus der Grundsubstanz ist nach den bei Weitem vorherrschenden Anschauungen ebensowenig möglich, wie die ausgedehnte Metaplasie, die Grawitz annahm.

Nach dieser kurzen Uebersicht lassen sich die heute geltenden Vorstellungen von der Entzündung dahin zusammenfassen, dass allgemein die Vorgänge am Gefässsystem als zu ihr gehörig aufgefasst werden, dass dagegen die Proliferation der fixen Elemente verschieden beurtheilt wird. Die noch bestehenden Meinungsverschiedenheiten, die bisherige Unmöglichkeit eine scharfe Definition zu geben und der Umstand, dass nur verhältnissmässig wenig Processe nicht unter den Begriff der Entzündung fallen würden, dieser daher fast gleich bedeutend mit Erkrankung sei, haben Thoma veranlasst, in seinem Lehrbuch der allgemeinen

Pathologie die Entzündung auszumerzen und die unter ihr bisher beschriebenen Erscheinungen unter den Kreislaufstörungen und den Störungen der Gewebsernährung zu besprechen. Bis jetzt scheint es nicht, als ob er bei diesem Vorgehen auf viele Nachfolger zu rechnen hätte.

Im Folgenden soll nun noch einmal der Versuch gemacht werden, die Bedeutung der Proliferation der fixen Gewebsbestandtheile für die Entzündung weiter aufzuklären und damit für diese womöglich eine schärfere Definition zu gewinnen. Da werden wir denn, wie aus der eben gegebenen Uebersicht hervorgeht, vor Allem zu fragen haben, ob sich jene Wucherungsvorgänge lediglich als die Folgen einer Aufhebung der Wachsthumshindernisse, im engeren Sinne als regenerative auffassen lassen.

Nun haben wir bei Besprechung der Regeneration gesehen, dass die Zellvermehrung weit über die Grenzen hinausgeht, in denen allein ein direkter Einfluss einer Gewebslücke sich geltend machen kann. Wenn wir dies dort aus der im weiten Umkreise eintretenden Hyperämie und der durch sie bedingten Dehnung des Gewebes und der Erweiterung der Saftspalten erklärten, so ist dies unter den hier in Betracht kommenden Verhältnissen insofern noch eher möglich, als die Hyperämie beträchtlicher zu sein pflegt. War aber deshalb dort die Zellproliferation nur zum Theil als reparative im Sinne einer Wiederherstellung des verloren gegangenen Gewebes aufzufassen, so trifft das Gleiche natürlich auch hier zu.

Nur in einem besonderen Sinne könnte die Wucherung als regenerative gedeutet werden, insofern sie nämlich so lange andauere, bis die Zellen in den erweiterten Gewebsspalten wieder eine mit der normalen übereinstimmende Lage gewonnen hätten. Ueber das dieser Voraussetzung entsprechende Maass geht aber die Vermehrung oft weit hinaus, so dass zum mindesten, wie es häufig geschieht, von einer das Erforderniss um das Vielfache übertreffenden Proliferation gesprochen werden müsste.

Stellen sich somit schon aus diesen Gründen der Auffassung, dass die Proliferationsvorgänge einer Regeneration entsprächen, manche Bedenken entgegen, so könnte man vielleicht zunächst noch hervorheben, dass deshalb doch noch die cellularen Processe keine selbständige Bedeutung beanspruchen könnten, insbeson-

dere nicht im Sinne der Anschauungen Virchow's. Denn es handelte sich doch ausschliesslich um Processe, die sich erst an die Gefässvorgänge anschliessen. Das ist gewiss richtig und es ist in der That mit der Ablehnung der eine Regeneration befürwortenden Deutung nichts weiter gewonnen, als dass die Zellvermehrung insofern in ein anderes Verhältniss zu den heute vielfach ausschliesslich als entzündlich betrachteten Gefässvorgängen gelangt, als sie von diesen direkt abhängig wird und von ihnen nicht getrennt werden kann.

Nun kommt aber zu den besprochenen Vorgängen sehr bald ein neuer hinzu. Das ist die Einwanderung der fixen Zellen in den Entzündungsheerd, d. h. also in das hier befindliche Exsudat, zwischen die nekrotischen Substanzen und die eventuell noch vorhandenen Entzündungsursachen. Auch von dieser Erscheinung könnte man vielleicht annehmen, sie sei durch den Fortfall von Wachsthumshindernissen ausgelöst. Aber diese Vorstellung hat einige Schwierigkeiten. Man kann sich leicht vorstellen, dass die sich vermehrenden Zellen continuirlich in den Defekt hineinrücken würden, aber dass sie sich von einander trennen und einzeln selbständig kriechend sich fortbewegen sollten, das ist lediglich als Folge einer Beseitigung von Wachsthumswiderständen nicht anzunehmen. Da müssen noch besondere Umstände mitwirken.

Die vordringenden Zellen zeigen nun aber noch andere nicht zur Regeneration gehörige Eigenthümlichkeiten. Sie nehmen Bestandtheile der Entzündungsursachen und der exsudativen und nekrotischen Massen in sich auf. Ich erinnere z. B. daran, dass sie sich, wie es Marchand bei seinen Versuchen über die Einheilung von Fremdkörpern[1] und ich selbst[2] bei analogen Experimenten an den Lymphdrüsen sah, Theile mit Leim injicirten Lungengewebes einverleiben. Als Ausdruck einer durch Hindernissbeseitigung ausgelösten Proliferation kann diese Erscheinung nicht angesehen werden.

Auffallender noch, als bei den in der Continuität der Gewebe liegenden Entzündungsheerden machen sich alle bisher besprochenen Verhältnisse dann geltend, wenn es sich um das Ein-

---

1) Ziegler's Beiträge Bd. IV.
2) Ebenda Bd. VII.

dringen von Zellen in Massen handelt, die ausserhalb des Gewebes liegen, insbesondere in hohle Fremdkörper, wie Hollundermark, Schwamm etc.

Es ist durch zahlreiche Untersuchungen bekannt, wie lebhaft Leukocyten und Derivate fixer Zellen in die sich bietenden Lücken eindringen und sie ausfüllen. Von einer Regeneration kann in solchen Fällen strenge genommen keine Rede sein, da oft, wie z. B. bei Einführung blanker Körper in die Bauchhöhle, kaum etwas ausser einigen Endothelien wiederersetzt werden musste. Eher könnte man im allgemeineren Sinne von einer Aufhebung der Wachsthumswiderstände sprechen. Aber auch dieser Zusammenhang ist in manchen Fällen schwer verständlich. Ich habe hier ganz besonders Versuche im Auge, über die ich bereits früher einmal kurz berichtete[1]). Es handelte sich um die Einführung des zu Bakterienculturen dienenden Nähr-Agars, also eines möglichst reizlosen Fremdkörpers, in die vordere Augenkammer von Kaninchen. Die Experimente wurden angestellt im Anschluss an verschiedene andere[2]), in welchen Injectionen von Agar, Blut, Fett und Zinnober unter die Haut vorgenommen worden waren, um die dabei auftretenden Entzündungen zu studiren. Nun hatten diese letzteren Versuche natürlich eine mehr oder weniger grosse Zerreissung, also eine Lückenbildung im Gewebe zur Folge, und dadurch wurde es schwierig, die entzündlichen Processe für sich zu studiren, d. h. von den regenerativen zu trennen. Ich kam daher auf die Idee, die vordere Aussenkammer zu wählen, in der durch das eingeführte Agar lediglich das vorher abgelassene Kammerwasser theilweise ersetzt wurde, ohne dass eine Zerreissung von Gewebe oder auch nur eine irgendwie nennenswerthe Verletzung desselben statthaben konnte. Aber auch unter diesen Verhältnissen blieb eine lebhafte Wanderung fixer Elemente nicht aus. Nach anfänglicher beträchtlicher Emigration ausschliesslich mehrkerniger Leukocyten erfolgte ein Eintritt grosser Zellen in die vordere Augenkammer, die sich durch ihren

---

1) Centralblatt für patholog. Anatomie Bd. I, S. 665.

2) Bleibtreu, Die Resorption von Blutextravasaten; Kreuzberg, D. R. von Zinnober; Mönkemöller, D. R. von Fett; Mues, D. R. von Agar. Dissertationen Bonn 1890.

typischen Pigmentgehalt als losgelöste Iriszellen documentirten.

Es ist bemerkenswerth, dass dies eintrat, ohne dass eine einzige Mitose in der Iris beobachtet werden konnte. Die Zellen drangen in die Spalten des Agar ein, legten sich an die Ränder derselben nach Art von Epithelien an, theilten sich auf mitotischem Wege, bildeten grosse Riesenzellen mit Hunderten von Kernen und brachten nach und nach den Fremdkörper zur Auflösung. Sollte es unter diesen Bedingungen wohl möglich sein, die ausgedehnten cellularen Processe aus einer Aufhebung von Wachthumshindernissen zu erklären?

Man kann nun die Vorstellung von der regenerativen Bedeutung der Zellproliferation bei der Entzündung noch von einer anderen Seite anfassen, indem man fragt, ob wirklich die Beseitigung von Wachsthumswiderständen in allen Fällen eine Wucherung auslöst, auch dann, wenn kein nennenswerther Ausfall stattfand und eine Regeneration daher kaum in Betracht kommt.

Gelänge es, Lücken im Gewebe herzustellen, die trotz lebhafter Proliferation im Rande doch in der Hauptsache unausgefüllt blieben, so wäre diese Frage im negativen Sinne entschieden. In folgenden Versuchen glückte es mir, diesem Postulat zu genügen. In den mit hohlen Fremdkörpern angestellten Experimenten hatte man bisher stets solche angewandt, die mit verhältnissmässig engen Lücken versehen waren. Diese wurden durch die eindringenden Zellen rasch ausgefüllt und man nimmt an, dass die Einwanderung derselben so lange andauert, bis auch in grossen Fremdkörpern eine völlige Durchwachsung aller Spalten stattgefunden hat. Ich überlegte nun, ob das Resultat nicht ein anderes sein würde, wenn man statt der mit vielen Kanälen versehenen Gegenstände solche nähme, die nur einen grossen Hohlraum besässen, indem ich hoffte, dass man so entscheiden könnte, ob die Zellen auch jetzt so lange wachsen würden, bis nach Ausfüllung der grossen Höhlen wieder eine der normalen analoge Gewebsspannung erreicht wäre. Ich wählte zu den Versuchen Kirschkerne und Haselnüsse, in die ich von allen Seiten Löcher einbohrte, so dass eine siebartig durchbrochene Wand entstand. Dabei wurde der Inhalt entfernt. Die

sorgfältig sterilisirten Körper brachte ich unter die Haut oder in die Bauchhöhle. Als ich sie nach einigen Monaten wieder herausnahm, lagen sie locker im Gewebe, resp. fast frei in der Bauchhöhle, aber ganz eingehüllt in eine dünne, aussen abgeglättete Lage von neugebildetem Bindegewebe. Nach dem Durchsägen ergab sich, dass sich im Innern eine dickbreiige weissliche Masse fand, die das Lumen nicht ganz ausfüllte. Sie bestand aus fettig und körnig zerfallenden Zellen, wohl meist Leukocyten. Die Masse wurde ausgespült, und nun fand ich die Innenfläche der Höhle ausgekleidet mit einer äusserst feinen Schicht eines glatten, grau-weissen Gewebes, welches durch die nach aussen führenden Oeffnungen mit der äusseren Hülle in Verbindung stand. Diese setzte sich ebenso wie das die Bohrlöcher ausfüllende Gewebe aus fibrillärer Grundsubstanz, vielen nesterweise liegenden Rundzellen, epithelioiden Elementen, zahlreichen Riesenzellen und Gefässen zusammen. Die Innenschicht dagegen zeigte nur vereinzelte lange, spindelige Zellen, und auch das nur in der Nähe der Oeffnungen. Im Uebrigen bestand sie nur aus wenigen Fibrillen. Vor Allem fehlte jede Abgrenzung gegen den Hohlraum, die etwa durch Endothelien hätte hergestellt werden können. Trotzdem also längere Zeit vergangen war, hatte sich, obgleich von einer Wiederherstellung einer Gewebsspannung nicht die Rede sein konnte, doch nicht mehr Gewebe gebildet, als nöthig war, um die Fremdkörper auf ihren äusseren und inneren Oberflächen einzuhüllen. Es würde auch kein weiteres Wachsthum stattgefunden haben. Das bewies der Mangel jeder Kerntheilungsfigur und der Umstand, dass die Fremdkörper frei in der Bauchhöhle lagen, also nicht mehr durch Gefässe, sondern nur noch durch Diffusion ernährt wurden. Auch fand sich in der Ausdehnung der Gewebsneubildung zwischen den jüngeren und den älteren Stadien kein Unterschied. Man kann auch nicht etwa einwenden, über ein gewisses Maass hinaus könnten die Gewebe sich nicht vermehren, denn erstens ist die Wucherung in den Nüssen relativ so beträchtlich, dass sie zu einer viel weitergehenden Ausfüllung der Kirschkerne wohl ausgereicht hätte und zweitens geht sie thatsächlich in sonstigen mit Lücken versehenen Fremdkörpern viel weiter. Auf die

Gründe dieses Ausbleibens einer fortschreitenden Neubildung gehe ich sogleich noch weiter ein.

Die bisherigen Erörterungen haben uns gelehrt, resp. daran erinnert, dass nach Aufhebung von Wachsthumshindernissen die Wucherung nicht nothwendig bis zur Wiederherstellung einer physiologischen Gewebsspannung führen muss. Das Vordringen der Gewebszellen in den Entzündungsheerd kann deshalb und aus den sonstigen oben besprochenen Gründen nicht als der Ausdruck einer Degeneration angesehen werden. Es wird sich nun fragen, ob uns denn eine andere Erklärung zu Gebote steht. Darauf können wir bejahend antworten.

Wir erinnern uns, dass ja ausser den Abkömmlingen der fixen Zellen und zwar vor ihnen noch andere Elemente, nämlich die Leukocyten in den entzündeten Bezirk, in die Exsudate, die Fremdkörper etc. vordringen. Man findet sie hier schon wenige Stunden nach Beginn des Processes, nach 24 Stunden meist in sehr grosser Zahl, oft dicht gedrängt. Sie lassen sich am besten da untersuchen, wo sie für sich allein, nicht mit anderen Zellen gemischt, vorkommen. Insofern boten mir die erwähnten Experimente mit Injection von Agar in die vordere Augenkammer ein vortreffliches Untersuchungsobjekt. Hier sieht man während des ersten Tages ausschliesslich jene Leukocytenformen, niemals andere Zellen. Man bezeichnet sie gewöhnlich als mehrkernige, aber es ist zu beachten, dass sie, hervorgehend aus einkernigen Elementen des Knochenmarkes, unter Umständen auch im Blute noch mit nur einem Kern versehen sein können. Sie sind weiter charakterisirt durch die Anwesenheit der neutrophilen Granula. So kann man sie, wie ich in mehreren Arbeiten immer wieder betont habe, stets leicht von andern weissen Blutkörperchen unterscheiden, zu denen sie keinerlei Uebergänge zeigen. Ich halte es also nicht für richtig, dass aus den gewöhnlichen einkernigen Leukocyten, die man wegen ihrer Uebereinstimmung mit den Zellen der Lymphdrüsen als Lymphocyten bezeichnen muss, die mehrkernigen werden können. Und wenn neuerdings mehrfach das Gegentheil behauptet worden ist, so halte ich das, worauf ich freilich in diesem dem Wachsthum gewidmeten Aufsatz nicht näher eingehen kann, für einen Irrthum, der wohl zum Theil dadurch hervorgerufen wurde, dass die sogenannten polynucleären

Zellen auch im Blut noch einkernig sein können und dass insofern gelegentlich ein Mehrkernigwerden wird zu beobachten sein. Zur Vermeidung dieser Irrthümer muss man eben nicht nur das Verhalten des Kernes, der übrigens in den Lymphocyten rund, chromatinreich ist, sondern auch das des Protoplasmas und zwar das Vorhandensein oder Fehlen der Granula, sowie seine in den Lymphocyten geringere Menge in Betracht ziehen. Wer einmal eine acute Ausfüllung der Gewebsspalten mit mehrkernigen Leukocyten verglichen hat mit dem Bilde einer durch Lymphocyten bedingten chronischen zelligen Infiltration, wird von dem ausgesprochenen Gegensatz beider Befunde überzeugt sein.

Die beiden Zellarten besitzen also eine ausgesprochene Specificität, die eine Metaplasie zwischen ihnen ausschliesst.

Die mehrkernigen Leukocyten stammen zweifellos aus dem Blutkreislauf. Auf sie bezieht sich das bekannte Bild der Emigration. Sie haben die Fähigkeit, sich in den Gewebsspalten weiter zu bewegen. Aber sie wandern bei der Entzündung nicht in beliebigen Richtungen, sondern werden, wie wir aus den vielen neuen Beobachtungen ersehen haben, durch die vom Entzündungsheerd ausgehenden Einwirkungen angelockt. Wir reden in diesem Sinne von Chemotaxis. Diese muss aber nicht immer durch bestimmte chemische Stoffe, wie die Bakterienprodukte bedingt sein, sondern, da auch blande Fremdkörper die gleiche Wirkung ausüben, so muss auch die in dieselben hinein und nach chemischen Aenderungen aus ihnen wieder zurückströmende Gewebsflüssigkeit, resp. auch nur ein Diffusionsstrom den gleichen anlockenden Einfluss auf die Zellen haben. Man hat nun auch gefragt, ob die Chemotaxis schon für die Emigration selbst in Betracht komme, die man früher lediglich aus den Veränderungen des Blutstromes ableiten wollte. Ziegler[1]) meint, dass der Entzündungsheerd vielleicht auch schon auf die im Blute befindlichen Zellen anlockend wirken könne. Ich halte eine solche Auffassung in der That für richtig und zwar auf Grund folgender experimenteller Beobachtungen. Wenn man, wie es E. Sidler[2])

---

1) Lehrbuch Bd. I, p. 333.

2) Dissertation, Zürich 1895. Untersuchungen an Kaninchenohren nach Injektionen verschiedenartiger Flüssigkeiten in ihre Venen.

auf meine Anregung ausgeführt hat, eine 0,05 % Jodlösung in peripherer Richtung in eine Ohrvene eines Kaninchens einspritzt, so dass das ganze zugehörige Capillarsystem damit gefüllt wird und nun 1—2 Minuten darin verweilen lässt, so tritt während der ersten 24 Stunden ein ausserordentlich hochgradiges Oedem ein, zum Zeichen, dass durch das Jod eine sehr erhebliche Alteration der Gefässwände herbeigeführt wurde. Die Emigration ist dagegen eine ausserordentlich geringe, so dass man oft Mühe hat, sie überhaupt nachzuweisen. Wären die Circulationsveränderungen wirklich für die Auswanderung verantwortlich, so müsste sie in diesen Versuchen mindestens ebenso hochgradig sein, wie in den Fällen, in denen man Jod subcutan injicirt. Aber der Unterschied liegt eben darin, dass im letzteren Falle die Entzündungsursache ausserhalb der Gefässe sich befindet und chemotaktisch auf sie einwirkt, während bei intravenöser Injection eine Chemotaxis nur insoweit eintritt, als etwas Jodlösung durch die Gefässwand nach aussen tritt und als das entstehende Exsudat eine Anlockung ausübt. So schliesse ich also, dass die Emigration ebenfalls durch die Chemotaxis erklärt werden muss.

Kehren wir nun nach dieser Abschweifung auf das Gebiet der Leukocytenemigration zu den fixen Gewebszellen zurück, so beantworten wir nunmehr die oben aufgeworfene Frage nach den Ursachen der Zelleinwanderung in den Entzündungsheerd dahin, dass auch hier eine Anlockung im Sinne der besprochenen Chemotaxis die Veranlassung ist.

Was auch könnte uns hindern, die Fähigkeit der Leukocyten, chemischen Reizquellen sich zu nähern, anderen isolirten Zellen abzusprechen? Wir müssen vielmehr annehmen, dass alle Zellen chemotaktischen Einwirkungen zugängig sind, wenn auch keineswegs alle im gleichen Maasse. Die Epithelien scheinen im Allgemeinen wenig auf Chemotaxis zu reagiren, viel mehr dagegen und den Leukocyten kaum nachstehend die Zellen des Bindegewebes. Hier kommen freilich drei verschiedene Zellformen in Betracht. Die ersten sind die eigentlichen fixen Bindegewebszellen, die in der Norm nur wenig Protoplasma besitzen und deren Kern klein, resp. lang und schmal ist und sich dunkel färbt. Sie schwellen aber bei der Entzündung beträcht-

lich an, bekommen ovale grössere Kerne, werden protoplasmareicher, lösen sich eventuell ab und werden dann chemotaktisch angelockt. Die zweite Zellart wird durch die Endothelien der Saftspalten repräsentirt, die freilich an manchen Stellen reichlich, an anderen spärlicher sind, aber, wie viele neuere Beobachtungen lehren, ganz besonders leicht isolirt werden und zu grossen protoplasmatischen Zellen mit grossem hellem Kern anschwellen. Wenn wir nach den Verschiedenheiten der Kerne, des Protoplasmareichthums und der Gestalt die Differenzirung der beiden Zellarten mit voller Sicherheit vornehmen dürften, so müssten wir aus den mikroskopischen Befunden schliessen, dass gerade die Endothelien besonders leicht chemotaktisch beeinflusst werden. Denn Zellen mit ihren Charakteren sehen wir nächst den Leukocyten stets zuerst einwandern, wie ich besonders bei meinen Versuchen über die Entzündung der Lymphdrüsen betont habe. — Die Lymphocyten sind die dritte Zellform. Ihre Herkunft wird verschieden beurtheilt, man lässt sie entweder aus den Blutgefässen emigriren oder auf Lymphbahnen herbeiwandern, oder im Gewebe entstehen. — Für letztere Möglichkeit habe ich mich[1]) früher ausgesprochen. Denn für ihre Emigration konnte ich mich nicht entscheiden, da es mir vor Allem unerklärt blieb, wesshalb sie nicht mit den mehrkernigen Leukocyten zugleich auswandern, sondern erst später völlig unabhängig von ihnen und nach Ablauf der acuten Gefässprocesse austreten würden. Ich dachte mir, dass sie an Ort und Stelle aus den Endothelien sich bildeten in gleicher Weise, wie sie meiner damaligen Ansicht nach durch eine Umwandlung abgelöster Endothelien in den Keimcentren der Lymphdrüsen entständen. Baumgarten[2]) hat demgegenüber an der Auswanderung der Lymphocyten festgehalten. Ich will auf die Controverse nicht im Einzelnen eingehen, zumal sich meine Vorstellungen seitdem in dem Punkte geändert haben, dass ich jetzt auch nicht mehr eine Entstehung der Lymphocyten durch Wucherung fixer Zellen annehme. Die prägnante Verschiedenheit der abgelösten Endothelien von den Lymphocyten machen einen Uebergang wenig wahrscheinlich. Ich stimme also jetzt Hansemann[3]) zu, der die Lymphocyten

1) Centralbl. für patholog. Anatomie Bd. I, p. 665.
2) Ebenda p. 764.
3) Verhandl. der anatom. Gesellschaft, München 1891.

als eine specifische Zellform auffasst, die selbständig ist, wie jede andere. Hansemann hat auch ein anderes Bedenken, welches mich damals mitbestimmte, beseitigt. Ich war nämlich mit Baumgarten der Meinung, die Lymphocyten zeigten niemals Mitosen und dachte deshalb, sie müssten aus einer anderen Zellform hervorgehen. Aber Hansemann zeigte, dass auch sie sich karyokinetisch theilen und dass wir die Mitosen lediglich wegen ihrer Kleinigkeit übersehen hatten. Die Bildung der Lymphocyten erfolgt hauptsächlich in den lymphatischen Apparaten aller Art, auch in den kleinsten Heerden lymphoider Substanz, die erst bei Entzündungen deutlich hervortreten, wenn sie durch dieselbe zur Schwellung gebracht werden. Aber die Vermehrung erfolgt auch in den Spalten des Bindegewebes, in welche die Zellen aus den lymphatischen Apparaten in geringer Menge auch schon in der Norm gelangen.

Diese drei Zellarten also sind es, die nach den Leukocyten durch die Chemotaxis in den Entzündungsheerd hineingelockt werden. Die Erscheinung äussert sich aber nicht nur an den im Rande des Bezirkes befindlichen Zellen, sondern auch an weiter entfernt im Gewebe liegenden. Auch von hier aus tritt eine Wanderung ein. Damit sie möglich ist, müssen natürlich die sonst fest sitzenden Elemente zunächst abgelöst werden. Das geschieht auf Grund der eben in ihren Wirkungen besprochenen Hyperämie. Die gleichzeitig durch Aufhebung der Wachsthumshindernisse eintretende Proliferation sorgt dafür, dass immer neue Zellen angelockt werden können, deren Vermehrung ja aber auch im Innern des Entzündungsheerdes noch fortschreitet.

Es erhebt sich nun aber noch die Frage, ob die Chemotaxis ihre Wirkung auch schon auf die noch festhaftenden Zellen ausübt, so dass ihre Ablösung vielleicht zum Theil auch als die Folge dieses Einflusses betrachtet werden kann. Wie die Leukocyten durch denselben veranlasst werden, activ aus den Gefässen auszutreten, so werden hier die fixen Elemente dazu gebracht sich abzulösen, so dass sie der Anlockung folgen können. Immerhin müsste man auch bei dieser Annahme voraussetzen, dass die Hyperämie mit ihren Folgen begünstigend auf die Isolirung wirkt. Eine gute Grundlage für diese Vorstellungen liefern uns die schon zwei Mal erwähnten Versuche mit Injection von Agar an die vordere Augenkammer. Hier tritt nach Ablauf der

Emigrationsprocesse der ersten 24 Stunden eine Einwanderung von pigmentirten Iriszellen ein. Sie lösen sich offenbar aus dem Gewebe der Iris ab, ohne dass eine Zelltheilung vorausginge. Da ferner die Hyperämie und Schwellung der Regenbogenhaut verhältnissmässig gering ist, so dass man auf sie allein die Ablösung so vieler Zellen kaum zurückführen kann, so dürfte für den Uebertritt derselben in die vordere Augenkammer in erster Linie die Chemotaxis in Frage kommen.

So haben wir nun für Emigration der Leukocyten, die Proliferation und Wanderung der fixen Elemente und der Lymphocyten gemeinsame Gesichtspunkte gewonnen. Die Gewebswucherung kann danach nicht mehr von der Entzündung getrennt werden. Wie die Leukocyten aus den Blutgefässen, so treten die fixen Gewebszellen aus den Lymphbahnen resp. den Saftspalten aus und wandern in den Entzündungsheerd hinein. Die Analogie geht aber noch weiter. Wie für die aus dem Gewebe sich entfernenden fixen Zellen durch mitotische Vorgänge neue gebildet werden, so tritt auch ein Ersatz für die emigrirten Leukocyten ein, indem an der Stelle ihrer Bildung, im Knochenmark lebhaftere Zellbildungsprocesse Platz greifen, als schon ohnehin dort vorhanden sind. In meiner Abhandlung „Ueber den Untergang pathogener Schimmelpilze“ [1]) habe ich darauf hingewiesen, dass im Anschluss an die lebhafte Auswanderung der Leukocyten aus den Gefässen eine Leukocytose durch Vermehrung der mehrkernigen Formen eintritt und dass die Quelle für die Neubildungsprocesse das Knochenmark ist, welches ganz bestimmte Umwandlungen erfährt. Es verliert nach und nach seinen Fettgehalt, wird schliesslich ganz fettfrei und wandelt sich so in ein lymphoides Mark um, in welchem sehr viele Kerntheilungsfiguren leicht nachweisbar sind.

Die obigen Ausführungen über die Bedeutung der Chemotaxis für die fixen Elemente gestatten nun aber ohne Weiteres eine Uebertragung auf gefässlose Gewebe. Die Cornea freilich kommt hier weniger in Betracht, da in ihr die Wanderungsvorgänge der fixen Zellen selten ausgesprochen zur Geltung kommen, ausserdem aber rasch eintrende Exsudation und Gefässneubildung vom Rande her das Bild compliciren. Dagegen sind die Herz-

---

1) Bonn, Cohen 1887.

klappen sehr gut geeignet als Beispiele zu dienen. In den bei der Endocarditis sich bildenden Thrombus auf der freien Klappenfläche dringen schon frühzeitig Abkömmlinge der fixen Zellen des Klappengewebes ein. Der Vorgang lässt sich hier aussergewöhnlich rein beobachten, weil es in Folge des Gefässmangels nicht zu einer primären Emigration von Leukocyten kommt. Die von den Bakterien ausgehende Chemotaxis bringt, unterstützt von einer geringen von dem Klappenansatz aus erfolgenden Durchtränkung des Gewebes, die fixen Zellen zur Ablösung und Wanderung.

Wenn wir nun aber gesehen haben, dass die Vorgänge am Gefässapparat und die Wucherung der Gewebe nicht von einander zu trennen sind, so fragt es sich, worin liegt denn die Bedeutung aller dieser Processe? Von manchen Seiten wird freilich gesagt werden, man dürfe so überhaupt nicht fragen. Die mit der Entzündung einhergehenden Processe seien durch die Entzündungsursachen hervorgerufen und verschwänden mit ihnen wieder, von einer Bedeutung derselben könnte höchstens insofern die Rede sein, als sie ungünstig auf den Verlauf der Entzündung einwirkten. Aber sollen wir wirklich die Emigrations- und Wucherungsprocesse nur als eine Complication betrachten, die, wenn wir ihren Einfluss auf die Heilung in's Auge fassen, besser unterbliebe? Ich glaube, dieser Standpunkt ist unhaltbar. Wenn wir heute die formalen und functionellen Verhältnisse unseres Körpers auf Grund der Entwicklungslehre, d. h. einer allmählichen Fortentwicklung der gesammten organischen Welt erklären, so können wir die Entzündungsprocesse davon nicht ausschliessen. Sollen wir aber nun annehmen, dass die Entwicklung als Antwort auf die Einwirkung äusserer Schädlichkeiten eine immer mehr sich ausbildende ungünstige Complication hätte entstehen lassen? Sollten nicht doch die Entzündungsprocesse ebensogut in den Rahmen unserer Köperverhältnisse hineinpassen, wie jede andere physiologische Function?

Wenn diese Auffassung zu Recht bestehen soll, so muss sich zeigen lassen, dass die Entzündungsprocesse in ähnlicher Weise vortheilhaft für den Körper sein können, wie die Verdauung, die Circulation oder sonst eine normale Function. Das

lässt sich nun, glaube ich, auf Grund der von mir früher schon oft entwickelten Gesichtspunkte leicht darthun.

Metschnikoff legt bekanntlich in seinen zahlreichen vortrefflichen Arbeiten, insbesondere in seiner zusammenfassenden Monographie[1]) den Hauptnachdruck auf die Phagocytose. Er geht von den einzelligen Organismen aus, welche niederste pflanzliche Lebewesen in sich aufnehmen, durch eine Art intracellularer Verdauung vernichten und als Nahrung benutzen. Es unterliegt keinem Zweifel, dass die Fähigkeit, lebende Fremdkörper in sich aufzunehmen den Zellen der zusammengesetzten Thiere nicht verloren geht. Auch eine „intracellulare Verdauung“ ist gewiss bis herauf zu den Wirbelthieren noch möglich. Darauf deutet schon die Veränderung hin, welche todte organische Massen im Zellprotoplasma erleiden, so z. B. die Veränderungen der rothen Blutkörperchen bis zur Bildung des Pigmentes, so die Umwandlungen absterbender Gewebstheile, wie der Muskelfasern, bei der Resorption des Froschlarvenschwanzes. An diesen Processen sind aber nicht mehr alle Zellen in gleichem Maasse betheiligt, nur die Leukocyten und die im Bindegewebe befindlichen Zellen behalten jene Fähigkeit in hohem Maasse, während z. B. die Epithelien wenig in Betracht kommen. Ich halte also daran fest, wie sich noch weiter ergeben wird, dass die Phagocytose nicht ohne Bedeutung ist, aber gebe gern zu, dass ihr von Metschnikoff zu grosse Wichtigkeit beigelegt wird. Denn die Bakterien sind sehr oft weit lebenskräftiger als die Zellen und richten sie dann zu Grunde, statt dass diese ihnen schadeten.

Was aber eine einzelne Zelle nicht vermag, das bringen unter Umständen mehrere fertig. Wenn ein schädliches Agens, insbesondere eine Bakteriencolonie, von mehreren Zellen zugleich angegriffen, von ihnen umgeben und eingeschlossen wird, so befindet es sich innerhalb des vereinigten Protoplasmas in einer ähnlichen Lage, wie innerhalb des Leibes einer Zelle. Das ist die Bedeutung des von mir[2]) zuerst beschriebenen Zellmantels,

---

1) Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation 1892. Paris. Masson.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1885, Nr. 31. — Untergang pathogener Schimmelpilze. Bonn. Cohen 1887. — Ueber den Verlauf der durch Staphylokokkus aureus hervorgerufenen Hautentzündungen. Deutsche med. Wochenschr. 1889, Nr. 6. — u. s. w.

dessen Wirksamkeit durch mechanische Wachsthumseinschränkung oder durch Abschluss des Nährmaterials oder durch Verhinderung des Abflusses der den Bakterien selbst schädlichen Stoffwechselprodukte heute wohl von keiner Seite mehr ganz angezweifelt wird. Ich habe darauf zuletzt für die fibrinöse Pneumonie hingewiesen[1]).

Die Wirkung der Zellen besteht aber nicht nur in den bisher hervorgehobenen Momenten. Denn es kommt nun noch hinzu der Einfluss bactericid oder antitoxisch wirkender Substanzen, die durch die Thätigkeit der Körperzellen gebildet werden. Sie entstehen daher zweifellos auch in den Zellen, die im Entzündungsheerd mit den Bakterien in direkter Berührung stehen. Im Protoplasma liegende Bakterien oder von mehreren Zellen ringsum eingeschlossene müssen daher ganz besonders unter ihre Einwirkung gerathen. Aber jene Stoffe werden nicht nur in loco, sondern auch im übrigen Körper unter dem Einfluss der resorbirten bakteriellen Produkte gebildet. Durch die verstärkte Exsudation werden sie aber im Entzündungsheerd reichlich ausgeschieden und machen dort ihren Einfluss auf die extracellular liegenden Organismen geltend. Daher beobachten wir, dass Bakterien auch absterben, ohne in Zellen aufgenommen zu sein.

So sehen wir also, dass die in den Entzündungsheerd eingewanderten Leukocyten und fixen Gewebszellen in bestimmter Weise auf die Entzündungsursachen einwirken, zu denen wir aber nicht nur Bakterien, sondern auch die unter ihrem Einfluss oder auf sonst eine andere Weise abgestorbenen Gewebstheile, ferner auch die Exsudate, Blutergüsse und Fremdkörper aller Art zu rechnen haben. Die Zellen machen auf todte organische Substanzen ihre auflösende Thätigkeit geltend, auf Bakterien wirken sie direkt oder durch specifische Stoffe, Fremdkörper werden von ihnen eingehüllt und so vom übrigen Körper abgetrennt. Hierin besteht zweifellos, um bei dem letzten Punkte noch einige Augenblicke zu verweilen, die Bedeutung der Proliferation der fixen Gewebe um die Fremdkörper und das Eindringen in dieselben. Die Wucherung hört auf, sowie die äussere und innere Oberfläche derselben ausser Contact mit dem übrigen Körper gesetzt wurde.

---

1) Fortschr. der Medicin 1895. Zur Anatomie der fibrinösen Pneumonie.

Es geht das am besten aus den obigen Experimenten mit den hohlen Nüssen hervor, die niemals von neuem Gewebe ganz ausgefüllt, sondern nur aussen und in viel geringerem Maasse auch innen von ihm bedeckt werden. Man könnte einwenden, die gewucherten Zellen selbst seien aber doch dauernd in Berührung mit dem Fremdkörper und sollten deshalb weiter proliferiren. Allein bei ihnen findet allmählich eine Anpassung statt, in Folge deren sie sich indifferent verhalten. Sie bilden ferner mit Blutgefässen, vielleicht auch Nerven und zunehmender Zwischensubstanz ein in sich abgeschlossenes Gewebe, dem auch desshalb ein Grund zu weiterem Wachsthum fehlt.

Es sei aber nochmals betont, dass an dieser für den Organismus vortheilhaften Zusammenwirkung der Entzündungsprodukte auf die Ursachen die Abkömmlinge der fixen Zellen („Makrophagen“, Metschnikoff) nicht weniger, ja bei der verhältnissmässig grossen Hinfälligkeit der Leukocyten mehr betheiligt sind, als diese. Darin liegt die Wichtigkeit der Wucherungsvorgänge am Gewebe.

Wenn wir so zu dem Schlusse kommen, dass die Entzündung keine ungünstige Complication, sondern eine vortheilhafte Erscheinung darstellt, so ist man mit dem Einwande meist rasch bei der Hand, dass man dadurch den Begriff der Zweckmässigkeit in die Frage hineintrage, der doch auf naturwissenschaftliche Untersuchungen nicht angewandt werden dürfte. Aber das ist doch nicht der Fall. Betrachten wir die Entzündungsprocesse als eine mit der Organismenwelt weiter ausgebildete Erscheinung, so kommt eine teleologische Auffassung ebenso wenig, wie schon Neumann[1]) hervorhob, in Betracht, wie bei jeder Organfunction, z. B. der Verdauung, die auch „zweckmässig“ ist, aber ebenfalls ganz allmählich sich entwickelt hat.

Nun sagt man ferner, die Entzündung leiste aber doch nicht immer, was man von ihr voraussetze, denn sie führe sehr oft nicht die Beseitigung der Entzündungsursachen herbei. Darin liegt doch aber durchaus kein Gegengrund. Auch die an sich nothwendige und „zweckmässige“ Resorption von Nahrung wird

---

1) Ziegler's Beitr. Bd. V, p. 345.

für den Körper gefährlich, wenn im Darm giftige Substanzen vorhanden sind. Und wenn eine kleinere Armee durch eine grössere zum Rückzug gezwungen und eventuell vernichtet wird, soll man dann sagen, dass es besser sei, wenn kleinere Armeen überhaupt nicht existirten, da sie ja doch nichts nützen könnten? Gewiss nicht, denn in anderen Fällen, in denen der Feind weniger mächtig ist, werden sie ihre Schuldigkeit thun. Genau so ist es mit der Entzündung, deren bacterielle Erreger bald schwächer, bald stärker als die Körperzellen sind. Das wäre wahrscheinlich anders, wenn die Organismen sich den Bakterien während der Gesammtentwicklung des organischen Lebens hätten besser anpassen können. Aber mit der fortschreitenden Vervollkommnung der höheren Lebewesen haben sich auch die Bakterien geändert. Mit dem Auftreten neuer Thierformen machten auch andere Bakterienarten eine pathogene Wirkung geltend. Es ist ja schon mehrfach ausgesprochen worden, dass wenn auch einzelne der jetzt lebenden virulenten Formen verschwänden resp. unwirksam werden sollten, neue auftauchen würden.

Haben so die bisherigen Betrachtungen die verschiedenen Seiten der entzündlichen Vorgänge in ein helleres Licht gerückt, so muss sich aus ihnen auch eine schärfere Definition des Entzündungsbegriffes ableiten lassen. Aber so viel ergiebt sich bald, dass durch Betrachtung der morphologischen Verhältnisse allein eine schärfere Umschreibung nicht möglich ist. Nur die Anwendung biologischer Gesichtspunkte kann zum Ziel führen. Danach müssen wir unter Entzündung verstehen die Summe aller jener Vorgänge, welche, durch die verschiedenartigen gewebeschädigenden Ursachen ausgelöst, eine direkte Einwirkung der Zellen und Säfte des Körpers auf dieselben herbeiführen.

Diese Definition kommt in Bezug auf die Auffassung, dass die Entzündungsprocesse eine für den Körper vortheilhafte Erscheinung darstellen, mit der von Neumann gegebenen überein. Sie unterscheidet sich von ihr aber in dem wesentlichen Punkte, dass Neumann die Wirkung der Entzündungsursache in der Bildung eines Defektes sieht und die Wucherungsvorgänge am Gewebe lediglich für regenerative hält, welche, durch die vorbereitende Exsudation unterstützt, die Lücke wieder schliessen sollen, während ich die Bedeutung der durch den Fort-

fall von Wachsthumshindernissen und durch die Chemotaxis ausgelösten Proliferationsvorgänge in der Einwirkung auf die Entzündungsursache erblicke.

Nun wird man aber fragen, ob denn bei meiner Definition eine Regeneration gar nicht in Betracht komme. Darauf ist zu antworten, dass wir ja wie in den verschiedenartigsten traumatischen Einflüssen auch in den Momenten, welche wir im engeren Sinne entzündungserregend nennen, Ursachen für die Bildung von Gewebslücken sehen, die durch regenerative Wucherung geschlossen werden können. Zwischen der entzündlichen und der regenerativen Proliferation ist aber eine scharfe Grenze nicht zu ziehen. Man könnte etwa versuchen zu sagen, dass die Wanderung der isolirten, abgelösten Zellen ja zweifellos entzündlicher Natur sei, dass aber das continuirliche Wachsthum eines gefässhaltigen Granulationsgewebes eher als regenerativ aufgefasst werden könnte. Aber die Verhältnisse in den Versuchen mit hohlen Fremdkörpern lassen diese Unterscheidung nicht zu.

Entzündung und Regeneration sind eben nicht von einander zu trennen. An jene schliesst sich diese regelmässig ohne scharfe Grenze an. Andererseits giebt es auch keine Regeneration ohne Entzündung, denn die auch hier stets vorhandenen, wenn auch oft kleinen durch das Trauma getödteten oder nachher absterbenden und degenerirenden Gewebstheile und das Blutextravasat geben zu einer entzündlichen Wucherung Veranlassung, die durch das in der Wunde gerinnende Exsudat noch verstärkt wird. Darin liegt auch der Grund, weshalb ich meine, dass auch Ziegler's Definition nicht scharf umschrieben ist. Auch bei jeder Regeneration handelt es sich um die von ihm in seiner Definition vorausgesetzte mit pathologischer Exsudation verbundene örtliche Gewebsdegeneration. Zwischen einfachen Traumen und entzündungserregenden Schädigungen giebt es ja auch, wenn man unter letzteren nicht nur die bacteriellen verstehen will, keine scharfe Grenze.

Deshalb kann man nun aber doch die Kapitel Regeneration und Entzündung gesondert abhandeln. Bei jener wird man vor Allem das Wachsthum der eigentlich functionellen Gewebe, der Epithelien, Gefässe, Nerven und Muskeln zur Sprache bringen, die an der entzündlichen Proliferation wenig oder gar nicht be-

theiligt sind. Aber auch der Modus des Wachsthums der verschiedenen Bindegewebsarten und die Umwandlung der Zellmassen in definitives Gewebe wird man hier erörtern. Auch die Wucherung des Periostes bei Fracturen kann man als regenerative beschreiben, da sie zur Heilung derselben beiträgt, und ein typisches Knochengewebe bildet. Strenge genommen gehört sie freilich zu den entzündlichen Processen, weil sie zwar zunächst durch eine dem Bluterguss zuzuschreibende Aufhebung von Wachsthumswiderständen ausgelöst, aber in erster Linie durch die Gegenwart des Extravasates unterhalten wird, welches durch seine chemotaktische Wirkung die Vermehrung der Zellen fortdauern lässt. Von einer Regeneration im engeren Sinne kann ja ohnehin keine Rede sein, da ja abgesehen von der Bruchfläche selbst gar kein Gewebe zu Grunde gegangen zu sein braucht. Wenn nun die gewucherten Zellen später typisches Bindegewebe oder Knochen oder Knorpel erregen, so thun sie das eben vermöge ihrer specifischen Eigenthümlichkeiten. Bindegewebszellen bilden Bindegewebe, Periostzellen Knochen etc., einerlei ob ihre Wucherung im engeren Sinne eine regenerative oder eine entzündliche war.

Bei Besprechung der Entzündung wird man dann darauf hinweisen, dass sich an die Bildung der durch die Entzündungsursachen bedingten Gewebslücken eine Regeneration anschliessen wird, dass sie aber von den entzündlichen Wucherungen nicht getrennt werden kann.

Wenn die Entzündungsursachen beseitigt sind, erfolgt allmählich die Umwandlung des neugebildeten Gewebes in ein definitives und damit findet die Wucherung ihr Ende. Indem eine der normalen analoge Gewebsspannung sich einstellt, treten die physiologischen Wachsthumshindernisse wieder in Geltung. Das setzt natürlich voraus, dass alle Bestandtheile der Gewebe wieder vorhanden sind, also nicht nur Bindegewebszellen, sondern vor Allem auch Blutgefässe und Nerven, denn nur dann wird jene „Spannung“ sich völlig einstellen. Kommt sie aus irgend einem Grunde nicht zu Stande, so wuchern die Gewebe weiter und bilden eventuell Geschwülste, von denen im nächsten Abschnitte die Rede sein soll.

Aber die Umbildung des entzündeten und neugebildeten Bindegewebes in ein definitives erfordert immerhin einige Zeit.

Sie setzt zunächst eine Rückkehr der Gefässwände und der Circulationsverhältnisse zur Norm voraus. So lange noch Hyperämie und verstärkte Transsudation besteht, sind die Gewebe noch gedehnt, die Saftspalten erweitert und so lange kommen die Zellen noch nicht wieder zu normalen Lagerungsverhältnissen. Ja, es ist unter diesen Umständen nach Entfernung der Entzündungsursachen noch eine weitere Proliferation möglich. Erst nach und nach, wenn die Blutüberfüllung und die Saftspalterweiterung sich zurückbildet, gehen auch an den Zellen weitere zu physiologischen Verhältnissen zurückführende Veränderungen vor sich. Die Bindegewebszellen bilden Zwischensubstanz und da sie zahlreicher sind, als sie an der gleichen Stelle vorher waren, so entstehen auch mehr Fibrillen, das Gewebe wird dichter. Das ist ja das gewöhnliche Endresultat entzündlicher Processe, an welches sich weiterhin oft noch eine narbige Schrumpfung anschliesst.

An diese zusammenhängenden Erörterungen über die Bedeutung der entzündlichen Gewebsproliferation mögen noch Bemerkungen über zwei besondere Erscheinungen angereiht werden.

Zunächst fragen wir nach den causalen Verhältnissen der Gefässneubildung.

Was veranlasst die Proliferation der Blutgefässendothelien? Man könnte antworten, die Ursache liege auch hier in dem Fortfall von Wachsthumshindernissen in Folge der Zerstörung von Gewebe durch die Entzündungsursachen, unter denen wir hier auch die traumatischen Verletzungen begreifen. Aber es müssen Zweifel auftauchen, ob man diese Erklärung auch auf die von dem Entzündungsheerde weiter entfernt liegenden und gleichfalls Mitosen aufweisenden Gefässe anwenden kann.

Nun haben wir aber oben die grosse Bedeutung der Hyperämie für die entzündlichen Wucherungen hervor gehoben und werden deshalb hier, wo es sich um Gefässe handelt, ganz besondere Veranlassung haben, ihre Beziehung zur Neubildung derselben zu besprechen. Da werden wir uns denn bald sagen müssen, dass eine dauernde Dilatation der Lumina zu einer Spannung der Wand und damit zu einer Dehnung der Endo-

thellage führt, die nothwendig eine Neubildung von Protoplasma und daran anschliessend eine Zelltheilung zur Folge haben muss. So ist also die Vermehrung der Endothelien leicht verständlich. Aber durch sie würde doch zunächst nichts weiter erreicht werden, als dass das Gefäss ein grösseres Lumen gewinnt, die Sprossenbildung ergiebt sich daraus noch nicht.

Zu ihrer Erklärung müssen wir die Chemotaxis heranziehen. Die Gefässendothelien stehen ebensogut wie andere Zellen unter ihrem Einfluss, der sich ja auch in ihren phagocytären Eigenschaften zu erkennen giebt. Wenn die Endothelien dieser anlockenden, vom Entzündungsheerd ausgehenden Wirkung folgen und nach aussen Sprossen treiben, so thun sie damit nichts wesentlich anderes, als wenn sie bei der Organisation der von innen her auf sie einwirkenden Thromben in diese vordringen. Mit der Sprossenbildung geht die Kerntheilung einher. Es entsteht eine neue Zelle, die sich weiter theilt. Die Aushöhlung des zelligen Fortsatzes vom Lumen des alten Gefässes aus vollendet die Bildung der neuen Capillare. Nur weicht dieser Wucherungsvorgang von den bei der Entzündung sonst gesehenen dadurch ab, dass die jungen Zellen sich nicht ablösen und für sich in den Entzündungsheerd vordringen, sondern im Zusammenhang mit den alten bleiben. Aber das liegt eben im Wesen der Endothelzelle begründet, die bei ihrem Wachsthum nur wieder Gefässe erzeugen kann, deren Bildung ihr auch bei der normalen Entwicklung zufiel.

Der zweite Punkt betrifft die Entstehung der Riesenzellen. Diese so ausserordentlich häufigen Gebilde kommen überall da zur Beobachtung, wo die Gewebe mit Substanzen in Berührung gerathen, die in den Körperflüssigkeiten nicht ohne Weiteres eine Auflösung erfahren, sondern sich ihr lange oder dauernd widersetzen. Dahin gehören von aussen eingedrungene Fremdkörper, sowie parasitische Lebewesen, vor Allem verschiedene Bakterienarten, ferner auch im Körper selbst entstandene, als Fremdkörper wirkende Massen, also alle abgestorbenen Theile, endlich auch solche lebenden Gewebe, die einer physiologischen Resorption anheimfallen, wie das Knochengewebe. Wir dürfen also nach unseren heutigen Kenntnissen sagen, dass die Riesenzellen nur da gebildet werden, wo es sich um Resorptionsvorgänge handelt.

In ihnen haben die Kerne eine verschiedene Lagerungsweise. Sie ordnen sich entweder randständig an, wie besonders in den Tuberkelriesenzellen, oder sie liegen wie in den Myeloplaxen gleichmässig im Protoplasma zerstreut. Carl Meyer[1]) hat es wahrscheinlich gemacht, dass diese Verschiedenheit keine principielle Bedeutung hat, sondern dass sie nur abhängig ist von den räumlichen Beziehungen zu den Fremdkörpern und ihrer schwereren oder leichteren Resorbirbarkeit. So entstehen Riesenzellen mit Randstellung der Kerne stets, wenn die fremden Massen im Centrum der Zelle liegen.

Riesenzellen können dadurch zu Stande kommen, dass eine einzelne Zelle sich unter fortwährender Kerntheilung dauernd vergrössert, ohne dass eine Protoplasmatheilung hinzukommt, oder dadurch, dass mehrere Zellen zusammenfliessen.

Für den ersten Modus bezieht man sich auf das gelegentliche Vorkommen von Kerntheilungsfiguren in den Riesenzellen. Aber sie sind doch im Ganzen nur sehr selten und nur in kleineren Gebilden gesehen worden. Man ist deshalb genöthigt, anzunehmen, dass eine lebhafte direkte Kerntheilung die wichtigste Rolle spielt.

Für die zweite Art der Riesenzellenbildung lässt sich zunächst eben jener Umstand verwerthen, dass der Weg, auf dem die oft ausserordentlich grosse Zahl der Kerne entsteht, nicht genügend sicher nachgewiesen ist.

Ein zweiter Grund ist in morphologischen Verhältnissen gegeben. Entstünden die Riesenzellen aus Vergrösserung einer Zelle, so sollte man im allgemeinen mehr in sich abgeschlossene, rundliche Figuren erwarten. Das ist ja allerdings auch oft genug der Fall, aber häufig hat die Zelle lange protoplasmatische Ausläufer, oder sie besteht aus einzelnen durch schmale Brücken verbundenen Theilen oder sie ist geradezu netzförmig gebaut. Ich habe eine für diese Verhältnisse typische Abbildung in meiner Arbeit über die Entzündung und Regeneration der Lymphdrüsen mitgetheilt. Eine derartige Structur verträgt sich nicht mit der Auffassung einer unicellularen Genese der Riesenzellen, ist dagegen leicht vereinbar mit der Annahme, dass einzelne Zellen

---

1) Ziegler's Beitr. Bd. XIII, V. 76 (Dissertation bei Hanau).

zu einem gemeinsamen Körper zusammenfliessen. Auch Krückmann[1]) hat für einen Theil der Fälle diese Genese angenommen. Besonders gut scheint sie mir auch für die tuberkulösen Riesenzellen lymphoider Gewebe nachweisbar. Man sieht zwei oder mehrere Endothelien durch schmale Brücken zusammenhängen, man sieht einen dieser Zellkörper grösser und mehrkernig, man sieht endlich auch die grösseren Riesenzellen nach allen Seiten strahlenförmig Ausläufer aussenden, die vielfach wieder zu endothelialen Gebilden anschwellen. Auch Schmaus und Uschinsky[2]) halten eine Bildung tuberkulöser Riesenzellen durch Verschmelzung epitheloider Zellen für möglich.

Eine solche Vereinigung einzelner Zellen darf man aber wohl selbstverständlich nur bei völlig gleichartigen Elementen voraussetzen. Auch geringe biologische Differenzen dürften sie unmöglich machen. Das findet seinen Ausdruck darin, dass zwischen den verschmelzenden Gebilden liegende andersartige Zellen nicht in das Ganze aufgehen, sondern in Vacuolen des grossen Protoplasmakörpers eingeschlossen werden.

Ganz besonders geneigt zur Verschmelzung wie zur Riesenbildung überhaupt scheinen die Endothelien zu sein. Ich habe dies in meiner oben erwähnten Untersuchung über die Lymphdrüsen hervorgehoben und auch von anderen Seiten ist das Gleiche mehrfach betont worden.

Welche von jenen beiden Entstehungsweisen der Riesenzellen nun die häufigere ist, soll hier nicht weiter untersucht werden. Unseren heutigen Kenntnissen entspricht es am besten, wenn wir beide Bildungsarten als möglich annehmen. Sie sind zudem, wie wir gleich noch sehen werden, nicht so verschieden, wie es den Anschein hat.

Was nun die Ursachen der Riesenzellenentwicklung angeht, so hoben wir hervor, dass sie stets zu Resorptionsprocessen in Beziehung steht. Aber wir müssen den Zusammenhang noch etwas genauer ins Auge fassen.

Für die Tuberkelriesenzellen hat Weigert[3]) in der Voraussetzung, dass sie aus Vergrösserung einer Zelle entstehen, die

---

1) Virchow's Archiv Bd. 138.
2) Virchow's Archiv Bd. 136.
3) Fortschr. der Medicin Bd. VI, p. 1819.

durchaus ansprechende Annahme gemacht, dass die durch die Bacillen bedingte centrale Nekrose das ohnehin geschädigte Protoplasma zusammenhalte und seine Theilung verhindere. Er hat auch angedeutet, dass die gleiche Erklärung sich vielleicht auch auf sonstige Fremdkörperriesenzellen ausdehnen lasse. Andere sind ihm in dieser Vorstellung gefolgt in dem Sinne, dass ja doch wohl jeder Fremdkörper das Protoplasma in irgend einer Weise schädige. Aber sollten wirklich solche, histologisch meist gar nicht sichtbare Veränderungen die Zelltheilung hindern können? Und wie verhält es sich mit der zweifellos vorkommenden und meiner Meinung nach sogar sehr häufigen, wenn nicht häufigsten Genese der Riesenzellen durch Verschmelzung?

Ich bin der Meinung, dass wir zu einer gleichmässigen Erklärung aller Riesenzellenformen nur dann kommen, wenn wir die Chemotaxis zu ihrer Deutung heranziehen. Wie wir oben sahen, werden alle freien Zellen von der anlockenden Wirkung entzündungserregender Substanzen getroffen. Sie wandern der Reizquelle zu und umgeben sie. Wenn dabei gleichartige, mit genügender vitaler Energie versehene Zellen enge zusammenliegen, so können sie verschmelzen. Besonders leicht wird das eintreten, wenn die Zellen ohnehin schon mit einander in Verbindung stehen. Im normalen Organismus ist dies allerdings wohl weniger der Fall. Aber damit haben wir es ja auch nicht zu thun. Die Riesenzellen entwickeln sich stets in Geweben, die durch eine entzündungserregende Ursache in Proliferation geriethen. Hier geht eine lebhafte Neubildung von Zellen vor sich, die dabei unter einander gern noch eine Zeit lang verbunden bleiben, wie besonders an den Endothelien zu erkennen ist und wie auch aus meiner bereits erwähnten Abbildung hervorgeht. Gerathen solche Zellen gemeinsamer Herkunft in den Wirkungskreis von Parasiten und Fremdkörpern, so fliessen sie, von diesen angelockt, zu einem Zellleib zusammen.

Ein ähnlicher Gedankengang führt auch zum Verständniss der unicellularen Genese der Riesenzellen. Die in eine Zelle eingeschlossenen chemotaktisch wirkenden Substanzen, besonders die Tuberkelbacillen, lassen eine Theilung des Protoplasmas, auch nach der Kerntheilung nicht zu Stande kommen. Die Chemotaxis übertrifft an Stärke die Neigung des Protoplasmas zur Zerlegung. Sie wirkt also in der Hauptsache im gleichen Sinne

wie bei der Verschmelzung. In dem ersten Falle hält sie die noch nicht getrennten Zellbezirke zusammen, im zweiten bringt sie die schon ganz oder wenigstens theilweise getrennten wieder zur Vereinigung. So lassen sich also alle Arten von Riesenzellen unter gleichen Gesichtspunkten erklären.

Endlich noch einige Worte über die Bedeutung der Riesenzellen. Allgemein nimmt man an, dass sie an der Aufsaugung resorbirbarer Fremdkörper wesentlich betheiligt sind, sei es, dass sie dieselben von aussen angreifen, sei es, dass sie Theile derselben in ihr Protoplasma aufnehmen und darin weiter verarbeiten.

Die Wirkung der Riesenzellen ist also eine für den Organismus vortheilhafte. Sie wird das eben so sein müssen, wenn es sich um lebende Mikroorganismen handelt. Denn genau in der gleichen Weise, wie es oben bei der Phagocytose durch einzelne Zellen und durch einen Zellmantel besprochen wurde, gerathen die Parasiten auch im Innern der Riesenzellen unter ungünstige Existenzbedingungen, durch die sie im Wachsthum behindert und ev. vernichtet werden können. Auch für die Tuberkelbacillen halte ich dies für zutreffend. Für die Sporen pathogener Schimmelpilze habe ich es gleichfalls in meiner erwähnten Arbeit betont. Wollte man auch hier wieder einwenden, dass durch diese Auffassung teleologische Gesichtspunkte geltend gemacht würden, so müsste man das auch gegenüber den von Niemand bezweifelten Einwirkungen der Riesenzellen auf resorbirbare Fremdkörper thun. Im Uebrigen finden auch hier alle die Auseinandersetzungen Anwendung, die ich oben an diese Frage knüpfte.

Eine Zusammenfassung der über das entzündliche Wachsthum angestellten Betrachtungen lässt sich in folgenden Sätzen geben:

Die Wucherungsprocesse an den fixen Gewebselementen lassen sich von den Vorgängen an den Gefässen nicht trennen. Sie gehören zum Bilde der Entzündung.

Die Wucherung wird ausgelöst durch Entfernung oder Verminderung der normalen Wachsthumshindernisse. Daran ist erstens die von der Entzündungsursache bewirkte Vernichtung von Gewebsbe-

standtheilen betheiligt, durch welche die direkt anstossenden Zellen entspannt werden. Bei den weiter entfernt liegenden Zellen wirkt die stets vorhandene beträchtliche Hyperämie durch Dehnung des Gewebes wachsthumsauslösend.

Die Wanderung der Zellen in die Richtung zur Entzündungsursache und in dieselbe hinein ist der Ausdruck der Chemotaxis, die auch die Emigration der Leukocyten bewirkt und an der Loslösung der fixen Zellen aus dem Gewebe betheiligt ist.

Die Leukocyten sowohl wie die fixen Elemente nehmen Fremdkörper, Zerfallsprodukte und Bakterien in sich auf und bilden um die letzteren zellige Umhüllungen. Sie treten so in direkte Beziehung zu den Entzündungsursachen und erzielen die Beseitigung derselben durch die Phagocytose, die verschiedenen Einflüsse des dichten Zellmantels und durch Bildung antitoxischer Substanzen.

Die letzteren werden auch im übrigen Körper gebildet und durch die entzündliche Exsudation den Entzündungsheerden vermehrt zugeführt. Aus allen diesen Umständen leitet sich die Seite 41 gegebene Definition der Entzündung ab.

Die Gefässneubildung bei der Entzündung ist theils die Folge der Erweiterung des Lumens, theils der chemotaktischen Einwirkungen auf die Endothelien.

Die Riesenzellen sind an der Vernichtung der Entzündungsursachen im gleichem Sinne wie die einzelnen Zellen wesentlich betheiligt. Sie entstehen durch Vergrösserung einer Zelle und durch Confluenz mehrerer.

BOSTON MEDICAL
SEP 28 1916
LIBRARY

V. Das Wachsthum der Geschwülste.

Unter allen pathologischen Wachsthumsvorgängen sind die jenigen die auffallendsten, welche zur Bildung der Geschwülste führen. Wie ist es möglich, dass Zellen unseres Körpers in ein so lebhaftes, in vielen Fällen schrankenloses Wachsthum gerathen können? Handelt es sich um eine gesteigerte Wachsthumsenergie der die Neubildungen charakterisirenden Elemente oder um eine Abnahme der Widerstandskraft der von den Tumoren verdrängten oder durchwachsenen Gewebe, oder kommen beide Momente in Betracht?

Für das Carcinom hat bekanntlich Thiersch[1]) versucht, das Eindringen des Epithels in das Bindegewebe aus einer Verringerung der Lebensenergie des letzteren abzuleiten. Die Localisation des Krebses ist dabei von besonderen Gelegenheitsursachen, die für sich allein nicht tumorerzeugend wirken würden, wie traumatischen Einflüssen und dergl. abhängig. So vortrefflich sich nun auch diese von Thiersch begründete Vorstellung zur Erklärung vieler Erscheinungen der Carcinomgenese verwerthen lässt und so grosse und verdiente Beachtung sie dementsprechend gefunden hat, so wenig hat sie doch auf die Dauer befriedigen können, und heute wird sie höchstens noch als Hülfshypothese in Betracht gezogen. Zuletzt hat Hauser[1]) die Bedenken zusammengestellt, welche sich gegen sie erheben lassen. Ich möchte hier noch besonders darauf hinweisen, dass in der einseitigen Verminderung der Lebensenergie des Bindegewebes nicht wohl eine Veranlassung für das Epithel gegeben sein kann, in einer ihm für gewöhnlich nicht zukom-

1) Der Epithelkrebs. 1865.

menden Richtung zu wachsen. Während es sich sonst senkrecht zum Bindegewebe gegen die Oberfläche der Epidermis vorschiebt, soll es nun in entgegengesetztem Sinne in die Tiefe vordringen. Das Einzige, was man sich unter diesen Verhältnissen vorstellen könnte, wäre doch, dass mit dem in seiner Widerstandskraft herabgesetzten und in sich zusammensinkenden Bindegewebe auch das Epithel als Ganzes in ein tieferes Niveau gelangte, so dass es, wenn ein völliger Schwund der Bindesubstanz möglich wäre, schliesslich in direkte Berührung mit dem Muskel, dem Knochen etc. träte. Nun soll ja aber allerdings die Veränderung des Bindegewebes nur die unumgängliche Grundlage der Krebsentwicklung darstellen, die Entstehung des Tumors soll aber durch eine besondere traumatische oder andere Einwirkung auf das Epithel ausgelöst werden. Aber auch bei dieser Annahme bleibt das Vordringen des Epithels in einer der normalen entgegengesetzten Richtung unerklärt. Denn eine Steigerung seiner Wachsthumskraft kann höchstens, worauf unten noch einmal hinzuweisen sein wird, eine Massenzunahme herbeiführen, nicht aber ein Eindringen in ein anderes, wenn auch geschwächtes Gewebe.

Zudem ist die Widerstandsabnahme des Bindegewebes ausschliesslich theoretisch angenommen, genügende thatsächliche Unterlagen giebt es für sie nicht. Denn dass die im Alter eintretenden histologisch sichtbaren Veränderungen dem Epithel das Eindringen erleichtern müssen, ist nicht nachgewiesen. Auch fehlen alle Anhaltspunkte dafür, dass die relativen Wachsthumsverhältnisse zwischen Bindegewebe und Epithel sich im Alter zu Gunsten des letzteren verschieben.

Der gewichtigste Einwand aber ist der, dass das Bindegewebe sich in der That bei der Entstehung des Carcinoms nicht passiv verhält. Denn allgemein wird angegeben, dass es gewöhnlich lebhafte Wucherungserscheinungen darbietet. Ich werde unten weiter ausführen, dass nach meiner Meinung diese Proliferation regelmässig vorhanden und maassgebend ist. Damit ist aber die Hypothese von Thiersch unvereinbar.

Ist nun die Vorstellung, dass die Widerstandsherabsetzung des Bindegewebes die Grundlage der Carcinomentwicklung sei, allgemein verlassen worden, so hat man sich um so mehr der andern Anschauung zugewandt, welche die Veranlassung der

Krebse nicht nur, sondern der Geschwülste im Allgemeinen in eine Wachsthumssteigerung der Ursprungsgewebe verlegt. Die Epithelien, die Bindegewebszellen etc. sollen aus irgend einem Grunde eine beträchtlich gesteigerte, in ihnen vorher nicht enthaltene Proliferationsenergie bekommen und nun die angrenzenden Gewebe verdrängen resp. in sie hineinwachsen.

Lange Zeit hat man diese Anschauung festgehalten, ohne sich in bestimmterer Weise Rechenschaft zu geben, wie denn wohl die Erhöhung der Wachsthumskraft zu Stande kommen könne. Dann aber hat vor Allen Hansemann [1]) eine äusserst ansprechende und viel discutirte Erklärung zu geben versucht. Seiner Meinung nach nimmt bei der normalen Entwicklung die Wachsthumsenergie der Zellen mit der fortschreitenden Differenzirung ab. Die Zellen des ausgewachsenen Organismus zeigen eine ausgesprochene Specificität durch Vorherrschen einer bestimmten durch Vererbung übertragenen Eigenschaft. Wenn nun die letztere, so meint Hansemann, wieder verschwände, wenn die Zelle auf ein indifferenteres Stadium zurückkehre, so erlange sie dadurch wieder eine lebhaftere Wachsthumsenergie, die sich nun durch Geschwulstbildung bethätige. Wie diese Zellumwandlung, die von ihm mit dem Namen „Anaplasie“ belegt wurde, zu Stande kommt, ist freilich nicht bekannnt. Ursprünglich hatte Hansemann angenommen, dass der die Specifität der Zelle bedingende Bestandtheil durch eine besondere Art der Kerntheilung ausgestossen würde. Er fand im Carcinom die sogenannten asymmetrischen Mitosen und stellte sich vor, dass der kleinere Theil des Kernes die differenzirenden Zelltheile enthalte, die sich dadurch von dem grösseren Kern- resp. Zellreste trennten und diesem so eine indifferentere Beschaffenheit verliehen. Er verglich den Vorgang mit der Ausstossung der Richtungskörperchen des Eies, durch welche nach Weismann's ursprünglicher Ansicht auch gewisse im Uebermaass vorhandene Bestandtheile entfernt werden sollten. Als aber diese Vorstellung über die Bedeutung der Richtungskörper von ihrem Urheber selbst verlassen wurde, fiel der Analogieschluss in sich

---

1) Virchow's Archiv Bd. 119. — Studien über die Specificität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin, Hirschwald 1893.

zusammen. Und als ferner, besonders durch Stroebe[1]), gezeigt wurde, dass die asymmetrischen Mitosen nicht nur in Geschwülsten, sondern auch in anderen rasch wachsenden Geweben, z. B. im regenerirenden Corneaepithel vorkommen, musste die Anschauung aufgegeben werden, dass sie in dem angedeuteten Sinne für die Genese der Tumoren maassgebend sein könnten.

Damit war der Lehre Hansemann's die wichtigste und grade diejenige Grundlage entzogen, welche ihr das besondere und anziehende Gepräge verliehen hatte. Die Vorstellung der Anaplasie musste damit aber nicht nothwendig aufgegeben werden, denn es könnte ja auch auf andere, freilich unbekannte Weise, die Entdifferenzirung zu Stande kommen. In dieser Form hält denn auch Hansemann seine Theorie aufrecht. Er stützt sich darauf, dass die Geschwulstzellen niemals genau die gleichen histologischen und biologischen Eigenschaften zeigen, wie die Zellen, von denen sie abstammen, und nimmt an, dass diese Veränderungen eine mehr oder weniger weitgehende Anaplasie bedeuteten.

Nun wird man Hansemann in der That zugeben können, dass die Abweichungen der Geschwulstzellen im Allgemeinen dadurch gekennzeichnet sind, dass die charakteristischen, der Specificität entsprechenden histologisch nachweisbaren Eigenschaften der normalen Gewebe sich verringern. Aber es fehlt jeder Beweis, dass diese Metamorphosen das Primäre sind und nicht hervorgerufen durch die veränderten Bedingungen, unter denen die Zellen der Neubildungen sich weiter entwickeln. Ich halte diese letztere Möglichkeit für die weitaus wahrscheinlichere. Für sie spricht der Umstand, dass die Zellumwandlung, welche eine Anaplasie bedeuten soll und vielleicht wirklich bedeutet (obgleich auch dies keineswegs nachgewiesen ist), mit dem fortschreitenden Wachsthum der Neubildung im Allgemeinen zunimmt, also im Anfang der Geschwulstentwicklung am geringsten ist. Nun ist aber zweifellos der erste Beginn der Tumorbildung weit schwerer verständlich, als die weitere Ausbildung. Dort müsste also von vorneherein die volle Anaplasie zur Geltung kommen, um das abnorme Wachsthum verständlich zu machen, so weit es auf dieser Basis

---

1) Ziegler's Beiträge Bd. 14.

überhaupt möglich gedacht wird. Aber im Gegensatz dazu stellen sich die Veränderungen der Zellen erst ganz allmählich heraus und sind in den Anfangsstadien noch gar nicht bemerkbar.

Zudem bleiben sie in vielen Fällen äusserst geringfügig und lassen sich in andern, auch in Metastasen, mikroskopisch oft gar nicht nachweisen[1]). Woraus will man dann noch auf die Anaplasie schliessen? Wollte man sie aber auch hier annehmen und sagen, man könne sie nur nicht sehen, so wird die ganze Frage dadurch noch hypothetischer, als sie ohnehin schon ist.

Auch die biologischen Abweichungen, nicht nur die morphologischen, sind oft nur minimale. Die Schleimproduktion der Schleimhautepithelien dauert auch in den aus ihnen hervorgegangenen Carcinomen an, und in Metastasen primärer Lebertumoren findet zuweilen noch Production von Galle statt[2]).

---

1) Ein instructives Beispiel mag dies noch deutlicher machen. Am Femur eines jüngeren Mannes hatte sich ziemlich rasch ein als Exostose aufgefasster, von Herrn Collegen Krönlein operirter Tumor entwickelt. Die histologische Untersuchung ergab eine Zusammensetzung aus einer grossen in das Femur übergehenden Knochenmasse und peripheren sarkomatösen Abschnitten, in denen in direkten metaplastischen Uebergängen Knorpel- und Knocheninseln lagen. Der Kranke ging an multiplen Lungenmetastasen zu Grunde, die sich meist aus einem fibrosarkomatösen Grundgewebe mit Heerden von Knorpel und Knochen aufbauten. Da nun nicht anzunehmen ist, dass von dem Primärtumor aus an die Stelle jeder Metastase die drei morphologisch verschiedenen Zellarten verschleppt, vielmehr nur die eine und gewiss die der sarkomatösen Abschnitte metastasirt wurde, so ergiebt sich, dass die Sarkomzellen nicht nur nicht anaplastisch geworden waren, sondern die normal den Zellen des Knochensystems zukommende Fähigkeit Metaplasien einzugehen, ausgeprägt zum Ausdruck brachten. Oder sollte man annehmen, dass gerade darin die Anaplasie liege, dass eine Knorpel-, Knochen- oder Periostzelle ihre sie als solche differenzirenden Eigenschaften theilweise eingebüsst habe und nun die bis dahin wenig entwickelte metaplastische Fähigkeit mehr zur Geltung brächte? Aber erstens bestanden manche Metastasen ganz oder vorwiegend aus fibrosarkomatösem Gewebe und zweitens entspricht es nicht dem von Hansemann angenommenen Bilde der Anaplasie, dass nach Entdifferenzirung die übrigen Zelleigenschaften mehr als sonst in den Vordergrund träten.

2) Einen derartigen Fall hat Heller auf der Naturforscher-Versammlung in Lübeck mitgetheilt.

Demgegenüber kann man freilich mit Hansemann betonen, dass die Schleimbildung doch mancherlei Modificationen zeige und auch die von Metastasen producirte Galle keine physiologische sei. Das kann man ohne Weiteres zugeben, aber man wird doch betonen müssen, dass die Abweichungen nur graduelle und zwar wenig hochgradige, und dass sie keine principiellen sind. Und auch hier muss hervorgehoben werden, dass die functionellen Aenderungen ebensowenig wie die morphologischen mit Nothwengigkeit als primäre zu denken sind, dass sie vielmehr mit weit grösserer Wahrscheinlichkeit als secundäre, aufgefasst werden können, veranlasst durch die veränderten Bedingungen, unter denen das Geschwulstwachsthum vor sich geht.

Aber machen wir einmal die meiner Meinung nach durchaus unwahrscheinliche Annahme, dass die mikroskopisch nachweisbaren Veränderungen wirklich eine primäre Anaplasie bedeuteten und fragen wir uns, ob wir auf dieser Grundlage das häufig schrankenlose Wachsthum der Geschwulstelemente verstehen lernen. Am ehesten wäre das wohl noch möglich auf der Basis der ursprünglichen Hypothese Hansemann's. Wenn durch die Ausstossung eines kleineren Kernabschnittes die Zelle wirklich völlig entdifferenzirt würde, so könnte man immerhin daran denken, dass diese fundamentale Aenderung des Zellcharakters auch die Lebensenergie der Zelle ausserordentlich zu steigern vermöchte. Aber darf man das auch nur entfernt vermuthen bei den so geringfügigen soeben durch Beispiele erläuterten Abweichungen, die wir in den meisten Fällen nachzuweisen im Stande sind? Soll ein oft so minimaler Schritt auf dem Wege zur völligen Entdifferenzirung geeignet sein, eine so beträchtliche Steigerung der Proliferationskraft herbeizuführen? Ich halte eine Bejahung dieser Frage nicht für möglich.

Aber ist denn überhaupt die Vorstellung berechtigt, dass die Verringerung oder völlige Aufhebung der differenzirenden Eigenschaften der Zelle eine Wachsthumssteigerung derselben herbeiführte? Ist denn wirklich das indifferente Ei lebenskräftiger als die differenzirte von ihm abstammende Zelle? Man darf doch hier zweierlei nicht durch einander werfen, nämlich einerseits die Fähigkeit des Eies eine ungeheure Reihe von Zellen, einen ganzen Organismus aus sich hervorgehen zu lassen und

andererseits die Energie, mit der es die Zelltheilungen vollzieht. Ist diese Energie wirklich grösser, als die Theilungskraft der differenzirten Zelle? Ich glaube auch diese Frage kann man nicht bejahen.

Aber noch zu anderen Consequenzen müsste die Annahme einer anaplastischen Steigerung der Wachsthumsenergie führen. Wäre es nicht berechtigt zu fragen, weshalb denn nicht in jedem Organismus die weniger differenzirten Zellen die völlig differenzirten beständig verdrängen, weshalb nicht z. B. die Epithelien der Drüsenausführungsgänge die eigentlichen Drüsenzellen überwucherten, weshalb das Gleiche nicht seitens der Periostzellen dem Knochen gegenüber geschieht? Ja, müsste man nicht fragen, weshalb denn die indifferenten Eier des normalen Ovariums nicht fortwährend in Geschwulstwucherung geriethen? Auf diese Fragen wird man zur Antwort geben, dass alle jene weniger specifischen Zellen deshalb nicht abnorm wachsen, weil sie in ein organisches Ganze nach den Gesetzen der Vererbung eingefügt sind und deshalb durch die umgebenden Gewebszellen und sonstige Einflüsse des Körpers in Schranken gehalten werden. Wenn aber, wie ich glaube, diese Antwort die richtige ist, wenn also die Einfügung in die Organisation die Zellen an der Geltendmachung des in ihnen schlummernden Wachsthums hindert, dann erhebt sich weiter die Frage, ob überhaupt noch die Vorstellung der Anaplasie erforderlich ist, ob nicht die Beseitigung der organischen Einwirkungen auf die wucherungsfähigen Zellen allein ausreicht, um die Geschwulstbildung zu erklären. Ich werde weiter unten auf diesen Punkt genauer eingehen.

Neben Hansemann hat sich Hauser eingehend mit der Frage der Geschwulstgenese, insbesondere mit dem Carcinom, beschäftigt. Er hat schon vor Jenem auf die Veränderungen hingewiesen, welche das Epithel in Carcinomen erfährt und dieselben als primäre und zur Neubildung führende bezeichnet. Er hat sich später den Anschauungen Hansemann's über die Anaplasie in der Hauptsache angeschlossen, aber in etwas allgemeinerer Form sich dahin ausgesprochen, dass die Epithelien bei der Krebsbildung eine morphologische und biologische Metamorphose erfuhren, welche die Geschwulstentwicklung veranlassten. Er betonte besonders, dass

diese Abweichungen nicht als secundäre aufgefasst werden könnten, da sie von Anbeginn da seien und die Tumorbildung einleiteten. Demgegenüber muss ich schon hier zweierlei betonen, erstens, dass die von Hauser hervorgehobenen Zellveränderungen sich auch schon in einfachen Schleimhautpolypen finden können und auch hier als secundäre Zustände aufgefasst werden müssen, zweitens, dass sie den ersten Anfangsstadien der Krebsbildung oft durchaus fehlen. Die von Hauser beschriebenen Krebse waren alle zu weit vorgeschritten, um diese Thatsache noch feststellen zu können (s. u.).

Die morphologischen und biologischen Verhältnisse des Krebsepithels beweisen also meines Erachtens nichts für eine primäre zur Geschwulstbildung führende Metamorphose der Ursprungszellen.

Aber wir dürfen uns dabei nicht beruhigen. Wir müssen vielmehr fragen, ob denn nicht ausserhalb der Anaplasie Hansemann's durch irgend welche Einflüsse eine so erhebliche Steigerung der Wachsthumsenergie der Zellen herbeigeführt werden kann, dass sie nun die Nachbargewebe verdrängend und in sie vordringend eine Geschwulstbildung hervorrufen können.

Aber diese Frage bejahend beantworten, hiesse voraussetzen, dass die Zellen einer fundamentalen Aenderung der ererbten Eigenschaften fähig seien. Denn die Wachsthumseigenart gehört genau ebenso zum Charakter der Zelle wie die morphologische Beschaffenheit und die physiologische Function. So wenig eine Epidermiszelle durch irgend welche Einwirkungen zur Produktion von Galle gebracht werden kann, ebensowenig kann sie in einer der normalen gerade entgegengesetzten Richtung in das Bindegewebe hineinwachsen. Dass die Zellen gewisse Veränderungen einzugehen vermögen, dass ist ja zweifellos und das sehen wir ja auch an den Krebsepithelien. Aber die Aenderungen sind nicht fundamentaler Natur. Die Epidermiszelle wird auch im Krebs niemals zu einer Galle producirenden, ja nicht einmal zu einer Cylinderzelle, sie bleibt stets am meisten den Elementen ähnlich, von denen sie abstammt. Eine Bindegewebszelle bleibt auch im Sarkom eine Bindegewebszelle mit der Fähigkeit, Zwischensubstanz zu bilden, die Leberzellen, die Nierenepithelien u. s. w. bleiben als solche auch in Geschwülsten kenntlich. Alle die bei der Geschwulst-

bildung hervortretenden Abweichungen der Zellen sind gering und aus ihrem Wachsen unter abnormen Bedingungen erklärlich. Hauser meint, dass doch auch das Keimplasma unter äusseren Einwirkungen gewisse Umwandlungen erleiden könne. Das mag richtig sein, oder ist richtig, aber wird es deshalb ein anderes, nimmt es wesentliche neue Eigenschaften an? Nein es bleibt in der Hauptsache, was es war und so wird auch die Epithel- oder eine andere geschwulstbildende Zelle im Wesentlichen stets die gleiche Beschaffenheit behalten, sie wird nicht die Fähigkeit erlangen können, aus sich heraus in das Bindegewebe vorzudringen. Durch die Vererbung werden allen Zellen fest inhärente Eigenschaften zu Theil, die durch äussere Einflüsse wohl in engeren Grenzen modificirt, niemals aber in fundamentaler Weise geändert werden können.

Welche Momente sollten denn nun auch zur Erzeugung solcher weitgehenden Abweichungen in Betracht kommen können? Etwa ein Trauma? eine chronische Reizung? Niemand wird diesen Einwirkungen so durchgreifende Folgen zuschreiben wollen. Oder sind es uns unbekannte Einflüsse, die bisher in der Pathologie keine Rolle spielten? Auch diese Frage wird man, ohne mystischen Vorstellungen zu verfallen, nicht bejahend beantworten wollen. Sind endlich vielleicht Parasiten anzuschuldigen? Aber bisher sind sie nicht nachgewiesen und insbesondere Hansemann und Hauser leiten von ihnen die Krebsentwicklung nicht ab. Wie auch sollten sie wirken?

Was sehen wir sonst als Folge des Eindringens von Parasiten in die Gewebe geschehen? Es treten locale Gewebswucherungen ein, die sich theils erklären durch Aufhebung der Gewebsspannung, welche von einer entzündlichen Hyperämie und einer Vernichtung einzelner oder vieler Zellen durch die Mikroorganismen abhängig, theils durch die Wirkung der Chemotaxis zu erklären sind, insofern durch das Loslösen und Hinwandern von Zellen zu den Parasiten-Gewebslücken geschaffen werden. Können wir uns nun, um zum Carcinom zu kommen, vorstellen, dass in die Epithelien eingedrungene Mikroorganismen anders wirken sollten? Auch sie veranlassen Hyperämie im Bindegewebe, welche das Epithel stärker spannt und dadurch zur Vermehrung bringt, auch sie zerstören einzelne Zellen und veran-

lassen dadurch die angrenzenden zur Wucherung. So können Verdickungen der Epidermis entstehen und überall da sich von Neuem bilden, wohin die Parasiten von der primären Ansiedlung aus gelangen. Mehr aber können sie nicht leisten, sie können in den Epithelzellen auf keine Weise eine Wachsthumssteigerung herbeiführen, die sie befähigte, in das Bindegewebe einzudringen.

Nur ein Gesichtspunkt sei noch kurz angedeudet. Sollte es vielleicht, wenn die vorausgesetzten Parasiten zunächst in das Bindegewebe gelangten, denkbar sein, dass sie einzelne Epithelzellen chemataktisch anlockten, so dass diese in die Tiefe vordrängen und hier, angelangt, zum Carcinom auswachsen könnten? Ich glaube, man kann angesichts der geringen Neigung der Epithelien zur Incorporirung von Fremdkörpern und des Mangels an Lokomotionsfähigkeit, die hier zudem eine Trennung aus dem organischen Zusammenhang voraussetzte, diese Möglichkeit ruhig bei Seite lassen, die zudem den Anhängern der primären Epithelwucherung nicht zusagen könnte, da sie keine Wachsthumssteigerung des Epithels voraussetzte, sondern die Entwicklung des Carcinoms aus gewöhnlichen Epithelien annähme. Sie würde viel eher zu meinen später zu besprechenden Vorstellungen passen.

So führen uns also alle bisherigen Betrachtungen zu der Ueberzeugung, dass bei der Genese der Geschwülste an eine primäre Steigerung der Wachsthumsenergie der Zellen, die über das normale ihnen innewohnende Maass hinausginge und vor Allem an eine fundamentale Aenderung der Proliferationsrichtung nicht gedacht werden kann. Wie aber soll denn sonst der Umstand seine Erklärung finden, dass wir die Geschwulstzellen, wenigstens in den malignen Tumoren an Stellen finden, an denen wir sie in der Norm nicht antreffen. Können sie denn anders als durch eine selbstständige Bewegung dorthin gelangt sein? Wir müssen diese Frage prägnanter fassen. Es unterliegt nicht dem geringsten Zweifel, dass die Zellen der bereits ausgebildeten Geschwulst durch eigenes Vordringen in die angrenzenden Gewebe gelangen können. Es kann sich also nur darum handeln, wie denn im Beginn der Tumorbildung die in Betracht kommenden Zellen über die normalen Grenzen hinaus in die anstossenden Gewebe hineingelangten. Ist das unter der Annahme

irgend eines Vorganges möglich, bei welchem die Zellen sich mehr oder weniger passiv verhielten, bei welchem sie durch ein Trauma oder durch Wachsthumsvorgänge der Nachbartheile aus dem normalen Zusammenhang abgetrennt wurden? Bevor wir die hier in Betracht kommenden Möglichkeiten erörtern, wollen wir fragen, ob wir denn auf diesem Wege eine genügende Grundlage für die Geschwulstgenese bekommen würden, ob denn die etwa abgetrennten, ohne sonstige Veränderungen zu erfahren, fähig sein werden, zu Geschwülsten heranwachsen[1]).

Die Zellen unseres Körpers sind weit über das von ihnen unter normalen Verhältnissen bethätigte Maass hinaus vermehrungsfähig. Es wurde schon eingangs hervorgehoben, dass sie weiter wachsen würden, wenn sie nicht durch die Einfügung in ein organische Ganze in Schranken gehalten würden und es wurde dieser Gedanke in den drei vorhergehenden Kapiteln genauer ausgeführt. Wir sahen, dass sich die regenerativen, hypertrophirenden und entzündlichen Gewebswucherungen unter dem Gesichtspunkt leicht verstehen lassen, dass die in den normalen Zellen schlummernde Proliferationskraft ausgelöst wird. Die Auslösung erfolgt überall da, wo die physiologischen Widerstände fortfallen. Bei diesen Wachsthumsvorgängen ist die Energie der einzelnen Zellen nicht gesteigert. Es kommt lediglich die ihnen innewohnende bis dahin nicht bethätigte Proliferationskraft zum Ausdruck. Die Vorstellung, dass die Wachsthumsenergie erhöht sein müsste, wird allein durch die lebhafte Zunahme an Zahl und die oft grosse Menge der Kerntheilungsfiguren hervorgerufen, Erscheinungen, die aber doch nur das Anzeichen für den Grad der Widerstandsabnahme sind.

Können wir nun auch bei den Geschwülsten die Wucherung auf die gleiche Weise erklären, nachdem wir oben eine Erhöhung der Lebensenergie der Zellen haben zurückweisen müssen?

Soll diese Möglichkeit zutreffen, so müssen wir unter allen Umständen voraussetzen, dass die Bedingungen, unter denen die Proliferation vor sich geht, in bestimmter Weise abweichen von denen der bisher besprochenen Fälle.

Bei der Hypertrophie erfolgt das Wachsthum innerhalb des

---

1) Vergl. meinen Aufsatz über die Genese der Geschwülste. Deutsche medic. Wochenschr. 1895, Nr. 1 ff.

normalen Organzusammenhanges, bei der Regeneration geht es continuirlich von den enthaltenen Geweben aus und dauert so lange an, bis die Lücke durch eine in sich geschlossene und mit den alten Theilen organisch zusammenhängende Masse ausgefüllt ist. Bei der Entzündung bildet sich ebenfalls durch gleichzeitige Wucherung aller Bestandtheile ein Gewebe, in welchem die einzelnen Zellen sich wieder gegenseitig in normaler Weise beeinflussen. Ein dauerndes Wachsthum stellt sich also in diesen Fällen nicht ein. Unter welchen Bedingungen aber wird es dazu kommen? Offenbar nur dann, wenn kleinere oder grössere Körpertheile dem Einfluss des organischen Ganzen entzogen werden und für immer oder für lange entzogen bleiben. So etwas ist unter den für die Regeneration, Hypertrophie und Entzündung geltenden Verhältnissen nicht möglich, es ist nur denkbar, wenn Gewebstheile, Zellgruppen oder einzelne Zellen aus dem organischen Zusammenhange völlig getrennt wurden und ihnen die Möglichkeit genommen wurde, wieder in normale Beziehungen zum Organismus zurückzukehren. In solchen für sich bestehenden Complexen kommt die bis dahin nicht bethätigte oder nur gering entwickelte Wachsthumsfähigkeit voll zur Geltung, da die normalen Proliferationshindernisse fortfielen.

Auf welche Weise kann eine derartige Trennung aus dem organischen Zusammenhange erfolgen? Man kann hier einmal an traumatische Einflüsse denken, durch welche ein Gewebe zerrissen und durch welche Theile desselben abgesprengt und isolirt werden. Wir brauchen nicht lange zu suchen, um Beispiele zu finden, welche dieser Voraussetzung entsprechen. Wenn man kleine Scheibchen von Epidermis umschneidet, im Zusammenhang mit dem Corium in die Tiefe verlagert und die übrige Haut darüber wieder zur Vereinigung bringt, so entstehen durch Wachsthum des verlagerten Abschnittes Cysten, die den Dermoiden analog sind[1]). Das Epithel, welches an Ort und Stelle nur so weit gewachsen sein würde, um die entstandene Schnittwunde wieder auszufüllen, ist nun um das Vielfache gewuchert. Beim Menschen entstehen gelegentlich nach Operation

---

1) Schweninger, Centralbl. für die med. Wissenschaften 1887. Kaufmann, Virchow's Archiv Bd. 97.

im Gebiet der Haut analoge Epithelcysten auf Grund der gleichen Bedingungen. Ein zweites Beispiel bilden die Iriscysten, die aus Corneaepithel sich entwickeln, welches in die vordere Augenkammer mechanisch eingeführt und auf der Iris implantirt wurde.

Werthvolle Beobachtungen liefern uns ferner die neuerdings so lebhaft in Angriff genommenen entwicklungsmechanischen Studien. Barfurth[1]) beobachtete bei seinen Experimenten über die Regeneration der Keimblätter, dass bei dem Anstechen der Eier auf dem Stadium der Gastrula gelegentlich Zellcomplexe des Ectoderms in die Höhle der Kugel gelangten, hier aber nicht zu Grunde gingen, sondern sich zu dermoidähnlichen Bildungen weiter entwickelten.

Auch die an erwachsenen Thieren angestellten Experimente lassen sich hier verwerthen. Als Zahn und Leopold embryonale Knorpelstückchen in die vordere Augenkammer brachten, sahen sie dieselben sich lebhaft vergrössern und manches Mal um das Vielhundertfache wachsen. Schliesslich freilich verfielen die gewucherten Stücke wieder der Resorption, aber darin liegt nicht unbedingt ein Moment, welches die Bedeutung dieser Versuche für die Geschwulstlehre ausschlösse, denn auch im Bereich der menschlichen Neubildungen sind die Beispiele häufiger geworden, welche eine „spontane“ Rückbildung unzweifelhafter Tumoren möglich erscheinen lassen. Ich erinnere nur an die von Nasse[2]) jüngst mitgetheilten auf die multiplen Exostosen sich beziehenden Thatsachen. Ferner aber kommt in Betracht, dass die embryonalen Theile nicht auf einen völlig gleichartigen, sondern auf einen in vieler Hinsicht anders beschaffenen Organismus übertragen wurden, auf welchem zwar die einmal im Gang befindliche Wucherung noch längere Zeit fortdauern konnte, schliesslich aber doch sistirte, weil die Existenzbedingungen denn doch ganz andere waren, als in dem Embryo, dem die Knorpelstückchen entnommen wurden. Auch ist es gewiss fraglich, ob die Ernährungsverhältnisse, die so wesentlich andere wurden, als innerhalb des normalen foetalen Verbandes

---

1) Anatomische Hefte, I. Abth., Bd. IX.

2) Ueber multiple cartilaginäre Exostosen. Samml. klinischer Vorträge N. F. H. 124.

auf die Dauer für die Weiterentwicklung des Knorpels ausreichend waren.

Jenem Bedenken, welches aus der Uebertragung der Zellen in einen anderen Organismus erwächst, bin ich in Versuchen erfolgreich begegnet, welche ich[1]) an den in der Wirbelsäule des erwachsenen Kaninchen vorhandenen Resten der Chorda dorsalis anstellte. Ich öffnete die Bauchhöle gleich über dem Becken in der Mittellinie, legte die Wirbelsäule durch Verdrängung der Darmschlingen frei und stach mit einem schmalen Messer in eine Intervertebralscheibe der Lendenwirbelsäule. Nach dem Zurückziehen des Instrumentes quoll der Gallertkern, die Chorda, hervor und lagerte sich auf die Vorderfläche der Zwischenwirbelscheibe. Ich saugte den grössten Theil der herausgetretenen Masse zu anderen Zwecken ab, liess also nur verhältnissmässig kleine Zellhaufen zurück und schloss die Bauchwunde. Die im Verlaufe von Monaten vorgenommene Untersuchung ergab nun das überraschende Resultat, dass die geringen Chordareste, eingebettet in einen Bluterguss, der bald durch Granulationsgewebe ersetzt wurde, lebhaft wucherten und schliesslich eine Neubildung entstehen liessen, die in jedem wesentlichen Punkte der Ecchondrosis physalifora des menschlichen Clivus Blumenbachii entsprach.

Diese Beispiele mögen ausreichen um zu zeigen, welche lebhaften Wucherungen durch die Trennung von Gewebstheilen aus dem organischen Zusammenhange ausgelöst werden können. Aber wenn sie nun auch für diese principielle Frage von grösster Bedeutung sind, so müssen wir es doch als fraglich bezeichnen, ob für die Entstehung von Geschwülsten im Allgemeinen gerade diese traumatische Absprengung eine grössere Rolle spielt. Es scheint ja allerdings der Umstand darauf hinzudeuten, dass, wie Löwenthal[2]) neuerdings wieder nachdrücklich betonte, das Trauma in der Aetiologie der Tumoren eine sehr wichtige Rolle spielt. Aber der Zusammenhang kann hier doch, wie ich sogleich noch bemerken werde, auch anders gedacht und muss nicht nothwendig in einer Gewebszerreissung gesucht werden.

---

1) Verhandl. des Congresses f. innere Medicin. München 1895.
2) Archiv für klinische Chirurgie. Bd. 49, H. 2.

Gegen jene einfach mechanische Vorstellung lässt sich anführen, dass wohl nur relativ selten die Trennung so vor sich gehen wird, dass den isolirten Theilen die ausreichende Ernährung gesichert ist, welche ihnen bis dahin durch die normalen Beziehungen zum Gefässapparat und durch die normalen Diffusionsverhältnisse geboten war. Es ist aber anzunehmen, dass schon um ein Weniges ungünstigere Existenzbedingungen die Wachsthumserscheinungen werden unterdrücken können.

Giebt es nun andere Möglichkeiten für eine Trennung von Zellen aus dem organischen Zusammenhange? Wir dürfen diese Frage bejahen. Wenn verschiedene Theile eines Gewebes, oder besonders wenn zwei verschiedene Gewebsarten in abnorme Wachsthumsbeziehungen zu einander treten der Art, dass übermässige Wucherungen auf der einen zu Verschiebungen auf der andern führen, oder dass die beiderseits lebhaft proliferirenden Massen sich unregelmässig in einander drängen, so können wir uns sehr wohl vorstellen, dass von den verschobenen Abschnitten Theile abgeschnürt und ganz oder theilweise isolirt werden.

Auf dieser Vorstellung beruht zum Theil die bekannte Theorie Cohnheims von der Entstehung der Geschwülste. Er nimmt ausserdem an, dass auch Zellmassen überschüssig gebildet sein könnten und dass sie auch noch aus anderen unbekannten Gründen, wie jene abgesprengten Theile nicht in dem Aufbau der einzelnen Gewebe und Organe aufgingen, sondern für sich liegen blieben und nun entweder bald oder erst später durch Wucherung zur Geschwulstbildung führten.

Ich habe in meinem Aufsatz über die Entstehung der Geschwülste eingehender die Fälle besprochen, in denen die Tumorbildung aus den in Folge abnormer embryonaler Entwicklung nicht in den Organismus eingefügten Zellconglomeraten mit grösserer oder geringerer Wahrscheinlichkeit angenommen werden darf und kann deshalb auf eine vollständige Wiederholung meiner damaligen Zusammenstellung verzichten. Ich erinnere daher nur an die Kiemengangscysten, die Enterokystome, die Dermoide und Cholesteatome, die Kiefertumoren aus den Débris paradentaires, die knorpeligen und knorpelhaltigen angeborenen Geschwülste, die Rhabdomyome, die Gliome etc.

Aber Cohnheims Vorstellungen haben sich nicht auf alle

Geschwülste ausdehnen lassen, da viele unzweifelhaft erst im extrauterinen Leben entstehen, ohne dass eine embryonale Keimverirrung angenommen werden könnte. Ganz besonders kommt hier das Carcinom in Betracht. Cohnheims Lehre bedarf daher einer Erweiterung. Ich habe diese dahin gegeben, dass bei der Keimverlagerung nicht der embryonale Charakter der abgesprengten Theile das Maassgebende ist, sondern die Abtrennung an sich, die Lösung aus dem organischen Zusammenhange, durch welche die volle Wachsthumsenergie der Zellen ausgelöst wird. Auf dieser Grundlage habe ich auch für die Carcinomgenese eine Erklärung gefunden, von welcher unten genauer die Rede sein soll. Auch bei ihm handelt es sich darum, dass die charakteristischen Zellen, die Epithelien, aus dem normalen Gefüge losgetrennt werden, ganz so wie wir es für eine Reihe anderer extrauterin entstandenen Geschwülste anzunehmen berechtigt sind. Ich erinnere hier, im Uebrigen auf die genannte Arbeit verweisend, an die Entstehung multipler Exostosen und Chondrome auf der Basis der unregelmässigen rhachitischen Wucherungen, an die Tumoren aus Placentarresten, an die Adenome der Leber und Niere bei interstitiellen Entzündungen.

Insofern es sich darum handelt, dass bis dahin wenig wachsende Zellen durch Absprengung ihre ganze Wucherungsenergie zur Geltung bringen, gehören hierher auch die Fälle, in denen Zellen aus Tumoren, die nach ihren anatomischen Kriterien und unseren Kenntnissen über ihren weiteren Verlauf nicht in hochgradigere, maligne Proliferation gerathen sein würden, nach Loslösung und Verlagerung in günstige Entwicklungsstätten ein ungleich lebhafteres, zur Bildung multipler Metastasen führendes Wachsthum zeigen. Ich denke hier an die einfachen Ovarialkystome, nach deren Operation es sich gelegentlich ereignet, dass in der Bauchhöhle und der Laparotomiewunde zahlreiche rasch wachsende cystöse Neubildungen und in selteneren Fällen sogar Carcinome entstehen. In letzterer Hinsicht konnte ich auch auf einen Fall von Urachuscyste verweisen, deren Entfernung von Krebsentwicklung gefolgt war. Man muss annehmen, dass die aus den angeschnittenen Tumoren frei gewordenen Zellen jene secundären Wucherungen veranlassten. Sie mussten dann aber trotzdem sie aus gutartigen Neubildungen stammten, auch ohne

primäre Aenderungen ihrer Wachsthumskraft, ohne primäre Anaplasie, die Fähigkeit besitzen, unbeschränkt zu wachsen. Lediglich die Entfernung aus dem immerhin hemmend wirkenden, weil organisch geschlossenen Bau der Cyste, löste diese Proliferation aus. Genau so ist es bei den Metastasen, die wir gelegentlich an einfache Gallertstrumen und an Leberadenome sich anschliessen sehen. Es bedarf nur eines Hineingelangens in Blutgefässe und eines zur Abtrennung führenden Verschlepptwerdens mit dem Blutstrome um die bis dahin nicht geäusserte schnelle Vermehrung der Zellen in die Erscheinung treten zu lassen. Ebenso erkläre ich mir die seltenen Metastasen anderer an sich nicht maligner Tumoren, z. B. der Leiomyome, der Chondrome. Gelangen einzelne Zellen in die Gefässe und werden verschleppt, so entwickeln sich aus ihnen die unbeschränkt wachsenden Tochterknoten.

Wir kommen also an der Hand des bereits vorliegenden Thatsachenmaterials zu dem Schluss, dass wir eine besondere Steigerung der Wucherungsfähigkeit der Zellen für das Verständniss der Geschwulstentwicklung entbehren können. Die Auslösung der in allen Zellen schlummernden Wachsthumsenergie durch dauernde Fortnahme der physiologischen Widerstände reicht völlig aus. Sie macht die Geschwulstelemente allen anderen den Organismus organisch aufbauenden und dadurch in Schranken gehaltenen Theilen überlegen. Was heisst aber Malignität anders, als dass die Zellen des Tumors lebhafter sich vermehren als die des normalen Gewebes und dass sie dieses daher schon allein durch mechanische Druckwirkung zum Schwund bringen? Sie können es dabei als Ganzes verdrängen, oder in seine Spalten wuchern und die einzelnen Bestandtheile zwischen sich einschliessen und vernichten.

Wie aber erklären wir uns schliesslich noch den Umstand, dass aus derselben Zellart in dem einen Falle ein langsam wachsender, gutartiger, in dem anderen Falle ein rasch wachsender bösartiger Tumor, dass also z. B. aus Epithel bald eine Dermoidcyste, bald ein Carcinom wird? Die Erklärung liegt in der Art der Zellabtrennung. Geht dieselbe so vor sich, dass ein grösserer in sich zusammenhänger Theil, dass z. B. mit dem Epithel auch ein Theil des Coriums abgeschnürt ist, so wird daraus ein in sich wieder bis zu einem gewissen Grade organisirter Tumor hervor-

gehen, also etwa eine Dermoidcyste. Werden dagegen kleine Zellgruppen oder gar einzelne Zellen versprengt, die nun nicht die Möglichkeit finden, sich nach Analogie der normalen Verhältnisse organisch aufzubauen, so wachsen sie rascher, rücksichtsloser und damit maligner. So bildet sich z. B. das Carcinom, von dem unten genauer die Rede sein wird.

Fassen wir nun das bisher Besprochene zunächst noch einmal kurz zusammen, so sehen wir

1) dass wir die Annahme einer an sich zur Geschwulstbildung führenden Steigerung der Wachsthumsenergie der Zellen über das ihnen ohnehin innewohnende Maass hinaus zurückweisen müssen.
2) dass die in allen Zellen vorhandene, für gewöhnlich nicht voll zur Geltung kommende Wachsthumskraft zur Erklärung der Geschwulstgenese völlig ausreicht, sofern sie durch dauernde Beseitigung der physiologischen Wachsthumswiderstände ausgelöst wird.

Wir wollen nun diese Resultate auf einen besonderen Fall anwenden und fragen, ob wir das Carcinom unter den gleichen Gesichtspunkten zu verstehen in der Lage sind.

Bevor wir hier eine Antwort versuchen, müssen wir einige Auseinandersetzungen über die Wachsthumsbeziehungen von Epithel und Bindegewebe in den nicht carcinomatösen epithelhaltigen Neubildungen, den papillären Geschwülsten, den Drüsenpolypen, Adenomen und Cystadenomen, etc. vorausschicken.

Man ist im Allgemeinen geneigt, in solchen Tumoren, die mit Epithel versehen sind, dieses als den allein maassgebenden Theil zu betrachten, von seiner Wucherung die Entwicklung der Neubildung abhängig zu machen und das weniger charakteristische, überall im Körper als Stützsubstanz vorkommende Bindegewebe nur als den der Ernährung dienenden Factor anzusehen. Aber schon allein der Umstand, dass das Bindegewebe in allen solchen Geschwülsten am Wachsthum betheiligt ist und sich nicht rein passiv verhält, sollte jene exclusive Auffassung fraglich erscheinen lassen. Man wird freilich sagen, das wachsende Epithel bestimme

wie jedes andere Gewebe die Zufuhr des ihm nothwendigen Nährmateriales und so schaffe das Bindegewebe, als der gefässhaltige Theil, durch eine, vielleicht auf reflektorischem Wege ausgelöste Hyperämie die erforderliche vermehrte Nahrung herbei. Seine eigene Zunahme aber könnte nach den oben angestellten Ueberlegungen als Folge der durch die Blutüberfüllung bedingten Aenderung der Spannungsverhältnisse anzusehen sein.

Aber wenn wir uns nun fragen, ob wir denn Anfangsstadien von epithelialen Neubildungen kennen, in denen nur das Epithel Wucherungserscheinungen zeigt, so müssen wir gestehen, dass so etwas nicht sicher festgestellt ist. Wo wir Epithelproliferation sehen, finden wir das Bindegewebe, wie noch genauer besprochen werden muss, in irgend einer Weise mitbetheiligt. Nur ausserhalb des Bereiches der uns hier interessirenden Geschwulstbildung giebt es Epithelwucherungen, die als primäre aufzufassen sind, so z. B. bei den Schwielen und Hühneraugen. Aber auch hier nimmt das Bindegewebe sehr bald durch Verdichtung an dem Process Theil. Dahin gehören auch die durch intracepitheliale Parasiten bedingten, wenigstens tumorähnlichen Processe, bei denen man ganz im Beginn eine isolirte Epithelproliferation voraussetzen darf.

Sehen wir somit, dass wir für ein primäres oder gar ausschliessliches, zur Geschwulstbildung führendes Wachsthum von Epithel nicht genügende Anhaltspunkte besitzen, so begegnen wir uns in dieser Hinsicht mit Boll, der in seiner bekannten Schrift, „Das Princip des Wachsthums“, auf den Mangel an Grundlagen für die Auffassung von der prädominirenden Stellung der Epithelwucherung, besonders für die normale Entwicklung und andererseits auf die grosse Bedeutung der Gefässsprossung ausdrücklich hingewiesen hat. Er kam zu dem Schluss, dass beide Theile einander gegenseitig beeinflussen, dass eine Art Grenzkrieg zwischen beiden vorhanden sei, in welchem jede schwache Stelle auf der einen Seite zu einem Wachsthum der entsprechenden Theile der anderen Seite Veranlassung gäbe. Aber freilich ist diese Darstellung in Wirklichkeit nichts Anderes als eine Umschreibung des durch Beobachtung festgestellten, das innere causale Verhältniss wird damit kaum berührt, geschweige denn aufgeklärt. Was wir allein wissen, ist, dass ein gemeinsames Wachsthum von Epithel und Bindegewebe stattfindet und

zwar nach ererbten Gesetzen, von denen beide Theile beherrscht werden.

Können wir also dem Epithel allein keine ausschlaggebende Stellung einräumen, so fragt es sich, ob wir vielleicht bei dem Bindegewebe in dieser Lage sind.

Aber so viel müssen wir hier zunächst ohne Weiteres feststellen, dass eine alleinige Wucherung der Bindegewebe ohne Betheiligung des zugehörigen Epithels nicht denkbar ist. Jede Proliferation der Bindesubstanz führt schon lediglich durch die mechanische Aenderung der Spannungsverhältnisse nach den oben erörterten Gesichtspunkten zu einem Wachsthum des Epithels, zumal wenn es sich um den Ueberzug freier Oberflächen handelt.

Aber das ist es auch nicht eigentlich, was uns interessirt.

Wir wollen wissen, ob der Anstoss zur Geschwulstentwicklung von dem Bindegewebe anfänglich allein ausgeht, so dass die Betheiligung des Epithels eine secundäre wäre.

Nun ist so viel gewiss, dass, wenn das Bindegewebe der Haut und der Schleimhäute in allen seinen Theilen, also in seinen papillären Erhebungen, seinen interglandulären Septen sich vermehrt, Neubildungen entstehen können, die als papilläre Tumoren oder als Drüsenpolypen auftreten. Dabei wird es keinen wesentlichen Unterschied machen, ob die Bindegewebswucherung eine ausgesprochen entzündliche ist oder ob sie, wie meist bei den Tumoren, ohne Entzündungserscheinungen verläuft.

Handelt es sich aber um Bindegewebswucherungen im Innern von drüsigen Organen, so wird man zunächst daran denken, ob nicht durch sie die epithelialen Bestandtheile verdrängt oder ganz vernichtet werden müssten. Wir werden aber sogleich auseinanderzusetzen haben, dass, soweit es sich nicht um acute entzündliche oder um narbenbildende Processe handelt, auch hier die Proliferation der Stützsubstanz zu einem Wachsthum des Epithels führen muss.

Man könnte somit versucht sein anzunehmen, dass die eigentliche Grundlage der fibro-epithelialen Geschwülste lediglich im Bindegewebe zu suchen sei. Aber angesichts des Umstandes, dass das Epithel, so weit wir wissen, von Anfang an, und oft sehr lebhaft betheiligt ist, wird man dieser Annahme im Allgemeinen nicht Raum geben wollen. Und das, wie ich glaube, mit Recht. Denn wie man sich auch die Aetiologie dieser Neu-

bildungen denken mag, ob man sie aus chronischen Reizwirkungen ableitet, oder ob man auch bei ihnen an eine, sei es embryonal entstehende, oder später eintretende partielle oder totale Aufhebung der physiologischen Wachsthumswiderstände denkt, jedenfalls wird das Epithel von vorneherein mitgetroffen oder mitbetheiligt sein und deshalb zu dem Wachsthum der Neubildung beitragen[1]).

Wenn wir somit uns dahin entscheiden müssen, dass in den aus Bindegewebe und Epithel zusammengesetzten nicht carcinomatösen Neubildungen beide Bestandtheile von vorneherein gemeinsam wachsen, so leuchtet doch auch unter diesen Umständen die vorwiegende Bedeutung des Bindegewebes ohne Weiteres ein. Abgesehen davon, dass es vermöge seines Gefässgehaltes die Nahrungszufuhr besorgt, bestimmt es durch die Wachsthumsrichtung in erster Linie auch die makroskopische und mikroskopische Form der Neubildungen. Das wird uns besonders klar werden, wenn wir die hierhergehörigen Neubildungen der Reihe nach durchgehen.

---

1) Wegen der Frage nach der Bedeutung chronischer Reizzustände für die Genese papillärer Tumoren der Haut, will ich kurz über die Resultate einiger Experimente berichten. Als ich bei Kaninchen zu anderen Zwecken das Epithel von der Schleimhautfläche der Unterlippe und des gegenüberliegenden Zahnfleisches mit einem Messer abkratzte, beobachtete ich in mehreren Fällen, nachdem die wunde Fläche durch Regeneration in wenigen Tagen völlig verheilt war, etwa 3 Wochen später, ohne dass inzwischen irgend etwas Weiteres vorgenommen worden wäre, ein Aufspriessen zahlreicher ca. $^1/_2$ cm hoher theils einfacher, meist aber zottig verzweigter spitzer Warzen, die dicht gedrängt jene Schleimhautflächen zum Theil oder in ganzer Ausdehnung überkleideten. Leider konnte ich dies Ergebniss nicht regelmässig gewinnen, so dass ich über die Bedingungen dieser Neubildungsprocesse nicht klar geworden bin. Da aber die Wirkung chronischer Reize fortfällt und der acute einmalige Reiz als solcher nicht ausreicht, möchte ich annehmen, dass der Eingriff durch unregelmässige Zerreissung des Epithels und Bindegewebes Theile aus dem Zusammenhang trennt und dass durch deren Wucherung die Prominenzen entstanden. Unter diesen Umständen wird aber auch in anderen Fällen z. B. bei den spitzen Condylomen die direkte Wirkung chronischer Reize fraglich und es kann sich auch hier sehr wohl um einen indirekten Einfluss in dem eben erörterten Sinne handeln.

Betrachten wir zunächst die papillär gebauten Tumoren der äusseren Haut, so ist an ihrem Zustandekommen das Bindegewebe in erster Linie betheiligt. Es zeigt entweder einen erweiterten Ausbau der Papillen durch Verbreiterung, Verlängerung und Verzweigung derselben, oder es bildet zunächst einen kleineren oder grösseren in sich abgeschlossenen flach oder stärker prominirenden, oft auch gelappten Bezirk, von dessen Oberfläche erst die vermehrten und vergrösserten Papillen ausgehen. Dadurch wird das Epithel als ganzes in die Höhe gehoben und muss sich dementsprechend vermehren, es muss aber ausserdem dem zottigen Papillarkörper folgen und dadurch umsomehr an Umfang zunehmen, als es gleichzeitig meist eine nicht unbeträchtliche Verdickung erfährt. Das relative Mengenverhältniss von Bindegewebe und Epithel ist sehr verschieden, zuweilen nimmt letzteres, besonders bei den pigmentirten, stark verhornten flachen Warzen, den grösseren Raum ein, aber die Form seines Wachsthums ist stets durch die Bindegewebswucherung bestimmt, das Epithel allein kann niemals zottige Tumoren bilden.

Fertigt man durch derartige Geschwülste senkreckte Schnitte an, so bemerkt man zwischen den verlängerten Papillen selbstverständlich auch verlängerte epitheliale Zapfen oder wie man sich genauer ausdrücken sollte, epitheliale Leisten, denn hier wie in der normalen Haut sind ja die Papillen meist fingerförmig aufwärts ragende Gebilde, zwischen denen das Epithel Leisten bilden muss. In den uns hier interessirenden Tumoren kommt es freilich nicht selten vor, dass in Folge eines unregelmässigen Wachsthums des Bindegewebes die Leisten ein sehr wechselndes Niveau bekommen, dass hier und da wirklich zapfenförmige Gebilde in das Bindegewebe vorspringen. Zuweilen ist dieser Bau in grösserem Umfange vorhanden. Man ist nun leicht versucht anzunehmen, die Verlängerung der epithelialen „Zapfen“ beruhe auf einem Tiefenwachsthum des Epithels. Aber von dieser Vorstellung muss man sich frei machen. Das Epithel reicht niemals unter die normale Grenze gegen das Corium herunter, es ist vielmehr in den meisten Fällen beträchtlich über dieses Niveau emporgehoben dadurch, dass das Bindegewebe zunächt als Ganzes wächst und dann erst die Papillen aussendet. Nun könnte ja freilich während des bindegewebigen Wachsthums eine weniger weit gehende nach abwärts gerichtete Epithelwucherung statt-

finden, aber dem widerspricht der Bau des Bindegewebes resp. der Papillen. In letzteren verlaufen nämlich die Gefässe in der Achse nach aufwärts[1]) als meist zarte, lange, gerade gerichtete Röhren. Sie entwickeln sich aus dem subepithelialen Gefässnetz. Würde die Verlängerung der Epidermisleisten auf einem Abwärtswachsen des Epithels beruhen, so wäre eine derartige Anordnung der Gefässe unmöglich. Denn wenn die „Zapfen“ in das mit einem Gefässnetz versehene Bindegewebe vordrängen, so müssten sie von diesem Netz umsponnen bleiben, die Gefässe könnten nicht von unten herauf in der Achse der Papillen geradlinig aufwärts steigen. Auch das die Gefässe umgebende Bindegewebe zeigt in seiner mit ihnen parallelen Wucherung einen Bau, der sich nur aus einem Aufwärtswachsen, nicht aus einem Vordringen des Epithels in die Tiefe erklären lässt.

Eine Illustration erfährt diese Auffassung durch Vergleich mit solchen Neubildungen, die lediglich aus einer Wucherung von Bestandtheilen des Bindegewebes hervorgehen. Ich denke hier einmal an die endothelialen pigmentirten oder pigmentfreien Warzen, die ja grösstentheils aus gewucherten Endothelien der Lymphbahnen bestehen[2]). Ihre Prominenz beruht lediglich auf der Vermehrung dieser Zellen. Erfolgt sie nun, wie es oft der Fall ist, in die Papillen hinein, während sie unterhalb der zugehörigen Epithelzapfen nur geringfügig ist, so wird zwar die äussere Epitheldecke als Ganzes gehoben, die „Zapfen“ aber, die auch hier dieser Bezeichnung wirklich entsprechen können, werden lediglich gedehnt, sie werden nicht etwa aus dem Bindegewebe herausgehoben. Die Dehnung führt in Folge der mit ihr verbundenen Entspannung zu einer Vermehrung der Epithelzellen und so zu einer Verlängerung der Leisten.

Auch andere aus dem Bindegewebe hervorgehende Tumoren können in gleicher Weise papilläre Erhebungen bedingen. So

---

1) Vergl. die Dissertation von Biedermann, Ueber einige papillär gebaute Tumoren der Haut, Zürich 1895.

2) Die von Unna geäusserte Vorstellung, dass die Endothelien in Wirklichkeit abgeschnürte Epithelien darstellen, halte ich in Uebereinstimmung mit v. Recklinghausen, Ziegler u. A. nicht für richtig. Man kann beide Arten von Zellen räumlich und qualitativ stets leicht von einander trennen. Die von Unna angenommenen Zusammenhänge sind nur scheinbare.

habe ich einen ausgesprochen zottigen Tumor untersucht, der nach seiner Zusammensetzung aus weiten venenähnlichen Gefässen als Angiom bezeichnet werden musste. Auch hier fanden sich zwischen den einzelnen Gefässbezirken oft weit nach abwärts reichende Epithelzapfen.

In allen diesen Neubildungen wird man von vorneherein nicht an ein Abwärtswachsen des Epithels denken wollen, hier kommt allein der oben besprochene Zusammenhang in Betracht.

Ganz besonders instructiv für die formbestimmende Bedeutung der bindegewebigen Wucherung sind die papillaren Erhebungen auf der Innenfläche von Cysten, so besonders der Ovarialkystome. Das Bindegewebe bildet hier verzweigte, oft äusserst schmale Zotten, die von Cylinderepithel überzogen sind. Von einem Tiefenwachsthum des Epithels kann hier keine Rede sein.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei den rundlich umgrenzten oder zottig gebauten Erhebungen der Schleimhäute, die man Drüsenpolypen oder Adenome nennt. Diese Namen legen den Gedanken nahe, dass für die Entstehung der Gebilde die Wucherung der Drüsen in erster Linie in Betracht käme. Das ist aber nicht richtig. Das formbestimmende, zu einem polypösen Tumor führende ist auch hier das Bindegewebe. Es bildet in den grösseren Geschwülsten einen centralen Grundstock, von dem die Septa ausstrahlen, welche die Drüsen der Oberflächenschicht von einander trennen. Sie sind erheblich verlängert, verzweigt, oft auch verbreitert und zellreich. Die Drüsen sind gleichfalls beträchtlich verlängert, gewunden, verzweigt, also jedenfalls in Wucherung begriffen. Aber sie sind nicht nach abwärts gewachsen. Denn erstens ist die Drüsenschicht als Ganzes emporgehoben und zweitens ist in gleichem Sinne wie bei den Hauttumoren der maassgebende Factor für die Verlängerung der Drüsen die Höhenzunahme der bindegewebigen Septa, die gerade oder schräg aufwärts streben, aber aus parallelen Gefässen und dazugehörigem Bindegewebe so aufgebaut sind, dass sich damit die Vorstellung von einem Tiefenwachsthum der Drüsen ebensowenig vereinigen lässt wie es bei den papillären Tumoren der Haut der Fall ist.

Die veränderten Bedingungen, unter denen die Drüsen wachsen, führen nicht selten auch zu einer Aenderung des Cha-

rakters ihrer Zellen: In manchen Drüsen findet sich nur ein hohes Cylinderepithel, so dass sie sich dann deutlich aus den übrigen abheben.

Haben wir so für die papillär gebauten Neubildungen festgestellt, dass in ihnen Bindegewebe und Epithel gemeinsam wachsen, dass aber der wichtigste, die Form und vielfach auch den Umfang bestimmende Antheil dem ersteren zufällt, so lassen sich diese Gesichtspunkte auch auf die im engeren Sinne Adenome genannten Geschwülste übertragen, z. B. auf die hier vor Allem zu besprechenden Tumoren der Mamma. Wir kommen hier bei genauerer Betrachtung sehr bald zu dem Schluss, dass es reine Adenome nicht giebt. Wir kennen keine derartigen Tumoren, in denen nicht auch das Bindegewebe an Masse zunähme. Ein reines Adenom könnte ja nur entstehen, wenn die Drüsen allein für sich wüchsen. Man müsste sie dann vorgedrungen finden in das die normalen Acini umgebende Gewebe, d. h. das Fettgewebe der Mamma, und dieses müsste sich ganz passiv verhalten. Nun setzen sich aber die fraglichen Neubildungen aus Drüsenbestandtheilen und einem mehr oder weniger reichlichen Binde-, nicht aber Fettgewebe zusammen. Sie sind ausserdem stets in Form von Knoten gut abgegrenzt. Es kann sich auch nicht etwa darum handeln, dass normale Drüsenläppchen lediglich aus sich heraus sich vergrösserten und nur das in ihnen vorhandene Bindegewebe als Stützsubstanz benutzten und entsprechend mechanisch dehnten. Denn für diese Auffassung ist das Bindegewebe auch in den epithelreichsten Adenomen viel zu reichlich entwickelt. Auch spricht sein ganzer Bau, seine Gefässmenge und -Anordnung, sein Zellreichthum etc. gegen die Auffassung. Folglich nimmt das Bindegewebe an der Bildung der Tumoren stets entsprechenden Antheil und man sollte sie daher sämmtlich, wie man es bei den epithelärmeren ja immer thut, als Fibro-Adenome bezeichnen. Je lebhafter das Bindegewebe sich vermehrt, desto mehr bestimmt es natürlich den Charakter des Tumors. Nicht selten wächst es besonders in der näheren Umgebung der Ausführungsgänge und bildet so pericaniculäre Fibrome. Hier trägt gewiss auch seine Wucherung durch Dehnung der Gänge das ihrige zum Wachsthum des Epithels bei.

Viel deutlicher wird dies noch in den Fällen, in denen

eine spaltförmige oder cystöse Erweiterung der Drüsenlumina stattfindet.

Wir werfen hier zunächst die Frage auf: Wie kann durch Wachsthumsvorgänge eine Erweiterung von Drüsenräumen, wie kann durch sie die Bildung von Cysten zu Stande kommen?

Was die Cystadenome der Mamma angeht, so pflegt man zu sagen, dass gegen einen Drüsenkanal von der Seite her ein umschriebenes Wachsthum von Bindegewebe erfolgt, dass derselbe dadurch abgeplattet wird, dass ferner in den so entstehenden Spalt das Bindegewebe kolbenförmig hineinwächst, wobei das Epithel sich über die Oberfläche der Polypen ausdehnt. Indem das von mehreren Seiten geschieht, bildet sich der Spalt immer weiter aus, er wird vielgestaltig und immer grösser. Diese Vorstellung sieht auf den ersten Blick ganz annehmbar aus. Ueberlegt man aber die Sache etwas genauer, so sieht man bald ein, dass, da die Wucherung im Innern einer abgeschlossenen Geschwulst vor sich geht, da die polypösen Neubildungen eine erhebliche Gewebszunahme bedeuten, die gegen einen gemeinsamen Mittelpunkt, gegen den Drüsenraum gerichtet ist, auf diese Weise unmöglich eine Erweiterung des Lumens zu Stande kommen kann, dass im Gegentheil eine Compression und eine Druckatrophie der epithelialen Gebilde die nothwendige Folge sein müsste. Dies Resultat wird auch nicht geändert, wenn man annimmt, die polypösen Neubildungen verdrängten das umgebende Gewebe nach aussen. Denn auch unter diesen Umständen wird der Druck nach innen so stark sein müssen, dass das Epithel dabei nicht bestehen und eine Dilatation der Räume nicht zu Stande kommen kann.

Die Erweiterung eines epithelialen Lumens, einer Röhre kann nur dadurch zu Stande kommen, dass das umgebende Bindegewebe in sich so wächst, dass sein Umfang zunimmt. Es muss etwas Analoges geschehen wie wenn man eine beliebige Röhre der Länge nach anschneidet, den Schnitt zum Klaffen bringt und die auseinanderstehenden Ränder durch neue Wandmasse wieder vereinigt. Je zahlreicher diese Einschnitte in der Circumferenz des Lumens gemacht, je mehr neue Theile also in die alte Wand eingefügt werden, desto weiter wird die Oeffnung. Dieser Vergleich passt auf das Wachs-

thum des Bindegewebes. Es vermehrt sich nicht nur in der Längsrichtung der Kanäle, nicht nur in die Dicke, sondern auch so, dass es in sich neue Gefässe, neue Zellen, neue Zwischensubstanz bildet. Dadurch muss in dem angedeuteten Sinne der Umfang des Drüsenraumes zunehmen, ohne dass ein Druck nach innen stattfindet. Das Epithel vermehrt sich dabei entsprechend der Erweiterung des Lumens, da die einzelnen Zellen auseinandertreten und sich wegen der dadurch bedingten Entspannung neue Protoplasmatheile, neue Zellen bilden müssen.

Jetzt kann gleichzeitig, parallel mit dem „interstitiellen“ Wachsthum des circulären Bindegewebes, eine Bildung von polypösen Vorsprüngen nach innen erfolgen in das Lumen der sich erweiternden Räume hinein. Die Polypen entwickeln sich in der Umgebung von Gefässen, welche als Seitenäste der in der Längsrichtung der Kanäle verlaufenden grösseren Stämme in radiärer Richtung nach innen abgehen. Diesen Neubildungsverhältnissen entspricht das histologische Aussehen. Man kann die circulär angeordneten Massen, deren Wachsthum die Erweiterung der Kanäle zu Wege bringt und die nach innen sich bildenden Sprossen, welche wiederum eine Verengerung der Drüsenräume und wegen ihres allseitigen Vordringens eine vielgestaltige spaltförmige Umwandlung derselben hervorrufen, leicht von einander abgrenzen.

Wenn die Bildung der Polypen nicht zu schnell erfolgt, sondern der erweiternden circulären Wucherung sich anpasst, so kann es nicht zu einer Druckatrophie des Epithels kommen. Das parallele Wachsthum wird aber leicht verständlich, wenn man bedenkt, dass es dieselben Gefässe sind, um welche die beiderseitige Proliferation stattfindet. Es ergiebt sich aber histologisch aus dem Umstande, dass wir im Allgemeinen ein schön entwickeltes Cylinderepithel in den Oeffnungen antreffen, ohne jede Andeutung einer Compression.

Unter den gleichen Gesichtspunkten muss die Bildung der übrigen epithelialen Spalt- und Cystenräume betrachtet werden.

Man ist geneigt, die Dilatation flüssigkeitserfüllter Hohlräume lediglich mechanisch auf den Druck des in ihnen vorhandenen Inhaltes zurückzuführen. Die von innen her in Spannung versetzte Wand soll sich ausdehnen, wobei etwaige Neubildungsvorgänge in ihr als secundäre aufgefasst werden.

Nun wird aber der Druck hervorgerufen entweder durch die secretorische Thätigkeit des Epithels oder durch das in das Lumen erfolgende Transsudat, welches ja, zumal wenn wir es auf eine specifische Endothelthätigkeit beziehen, auch unter einem gewissen Druck steht. Wie soll man sich nun vorstellen, dass die so erzeugte Spannung zu einer Erweiterung des Raumes führt? Kann man sich denken, dass der von dem Epithel erzeugte Druck gleichsam rückwärts durch dasselbe hindurch so auf das widerstandsfähigere Bindegewebe wirkt, dass es mechanisch zur Dilatation gezwungen wird? Müsste dabei nicht eine so starke Compression des Epithels stattfinden, dass es functionsunfähig wird? Und wenn der Druck durch das Transsudat hervorgerufen wird, kann man sich dann vorstellen, dass er so hoch werden kann, dass er das Bindegewebe, aus welchem die Flüssigkeit stammt, mechanisch auseinanderdrängt?

Ich glaube man braucht sich diese Fragen nur vorzulegen um einzusehen, dass so einfach mechanisch die Vorgänge doch nicht sein können. Man muss sich nothwendig vorstellen, dass unabhängig von herrschendem Innendrucke oder doch nur wenig von ihm beeinflusst in der Wand Neubildungsvorgänge ablaufen, welche im Sinne des eben besprochenen „interstitiellen“ Wachsthums zu einer Vergrösserung der Wandfläche und damit zu einer Erweiterung der Cyste führen.

Mit dieser Erklärung steht es sehr wohl im Einklang, dass in manchen Cysten, z. B. denen des Ovariums, oft ausgedehnte papilläre Wucherungen entstehen, analog denen der Cystadenome der Mamma, dass ferner die Wand von Cysten nicht selten aus einem weichen, oder wenigstens gefäss- und zellreichen Gewebe aufgebaut ist.

Man wird gegen sie ferner in Allen jenen Fällen nicht viel einwenden können, in denen es sich um unzweifelhafte Neubildungen handelt, wie vor allem bei den Ovariencysten, in denen man freilich bisher das Epithel als den allein maassgebenden Bestandtheil anzusehen geneigt war. Aber es wird gewiss der Einwand erhoben werden, dass jene Auffassung auf die Stauungscysten doch unmöglich anwendbar sei.

Dem ist aber entgegenzuhalten, dass die Genese der Stauungscysten keineswegs genügend aufgeklärt ist, und dass Vieles, was mit diesem Namen belegt wird, in eine andere Kategorie gehört.

Wenn man Ausführungsgänge von Drüsen, z. B. des Hodens, der Speicheldrüsen, des Pankreas, der Leber unterbindet, so entstehen im Allgemeinen keine Cysten, sondern das Drüsengewebe wird durch Druckatrophie vernichtet. Die Secretion des Epithels reicht aber nicht aus zur Bildung von Erweiterungen der Drüsenräume. Man wird also auch hier an besondere Umstände und wohl auch in erster Linie an Wucherungsvorgänge im Bindegewebe denken müssen, um die Cysten zu erklären, die man in den genannten und anderen Organen entstehen sieht und gewöhnlich aus Stauung ableitet.

Dafür spricht auch der Umstand, dass solche Cysten zuweilen, wie z. B. die Ranulae ein hohes Cylinderepithel oder gar Flimmerepithel besitzen. Das lässt sich mit einem Drucke nicht vereinigen, der das Bindegewebe mechanisch zu dehnen im Stande wäre. Es kann daher nicht zweifelhaft sein, dass bei diesen Cysten neben der Secretanhäufung Neubildungsprocesse der Wand wirksam sein müssen.

Auch für die congenitale Cystenniere trifft das zu. Das Epithel ist, wenn auch nicht immer kubisch, so doch protoplasmareich und gut erhalten. Gewiss spielen daher auch hier Vermehrungsvorgänge im Bindegewebe eine grosse Rolle und insofern stimme ich den neueren Anschauungen zu, welche die Cystenniere zu den Cystadenomen rechnen. Von unseren Gesichtspunkten aus müssen wir sie als Fibro-Cystadenom bezeichnen. Sie stimmt mit vielen Cystenbildungen darin überein, dass sich zuweilen in die Hohlräume hinein papilläre Sprossen bilden, deren maassgebender Bestandtheil das Bindegewebe ist.

Nun führen wir aber doch manche Hohlraumbildungen, bei denen eine geschwulstähnliche Wucherung des Wandbindegewebes nicht anzunehmen ist, lediglich auf Stauung zurück, so z. B. die oft grossen Cysten in gesunden Nieren. Aber experimentelle Untersuchungen, die Peipers[1]) auf meine Veranlassung anstellte und bei denen nach Einstich in die Marksubstanz durch Bindegewebswucherung zahlreiche Harnkanälchen verlegt wurden, haben gelehrt, dass auch in der Niere eine völlige Abflussbehinderung nicht zur Cystenbildung führt. Ich beziehe dies auf Grund meiner eigenen Ergebnisse über die Resorptions-

1) Archiv für Entwicklungsmechanik Bd. I.

vorgänge[1]) in der Niere darauf, dass so lange noch eine Aufsaugung der sich anstauenden Flüssigkeit möglich ist, keine cystische Dilatation, sondern nur eine mässige Erweiterung eintritt. Es müssen also noch besondere Umstände maassgebend sein, die wir auch hier gewiss als Wachsthumsvorgänge der Wand aufzufassen haben. Wenn wir aber fragen, wie diese in einer bis dahin gesunden Niere zu Stande kommen, so dürfen wir wohl auf eine allmählich sich verstärkende chemische Umänderung des sich anstauenden Harns hinweisen, die auf das Bindegewebe wucherungerregend einwirken kann.

Uebrigens ist es auch bei der Annahme, dass die Cystenbildung lediglich durch den Stauungsdruck bedingt werde, selbstverständlich, dass eine Bindegewebsvermehrung stattfindet, da ja eine grosse Cyste weit reichlichere Bindesubstanz in ihrer Wand hat, als in der Umgebung des normalen Lumens vorhanden war. Aber was ich betonen wollte ist, dass die Wucherung activ die Erweiterung des Lumens herbeiführt, und dass dies nicht durch Erhöhung des Innendruckes geschieht, der aber immerhin so weit wirksam sein wird, als er zur kugeligen Abrundung des Raumes beiträgt.

Das gilt auch, um schliesslich noch ein Beispiel anzuführen, für die Cholesteatome. In einem von Stoecklin[2]) auf meine Veranlassung untersuchten Falle von Cholesteatom des Ohres mussten wir zu dem Schlusse kommen, dass nicht der Innendruck der Höhle ihre Erweiterung und die Usurirung des Knochens bedingt, sondern dass hieran allein das gefässreiche, wuchernde Bindegewebe die Schuld trägt.

Im Anschluss an die epithelialen Cysten mag dann noch kurz darauf hingewiesen werden, dass auch für die Lymphangiome die gleichen Anschauungen Gültigkeit beanspruchen müssen. Von einer Stauung kann ja bei der ausgedehnten Communication der Lymphbahnen kaum die Rede sein. Auch hier müssen also Wachsthumsvorgänge im Bindegewebe in der besprochenen Weise die Erweiterung der Lymphräume herbeiführen. Nachdem wir nun die Wachsthumsbeziehungen von

---

1) Untersuchungen über die normale und pathologische Anatomie und Physiologie der Niere l. c.

2) Ueber einen Fall von Cholesteatom des Ohres. Diss. Zürich 1895.

Epithel und Bindegewebe in den nicht carcinomatösen epithelhaltigen Neubildungen festgestellt haben, können wir zur Besprechung des Carcinoms übergehen.

Wir sahen oben, dass wir es nicht aus primärer abnormer Wachsthumssteigerung des Epithels ableiten können. Wir stellten ferner fest, dass auch für die Entstehung maligner Tumoren die in allen Zellen vorhandene, aber für gewöhnlich nicht ausgelöste Proliferationskraft ausreicht. Ich hob weiterhin hervor, dass man von jener ersten Erklärung auch sehr wohl absehen kann, da es auch beim Carcinom möglich ist, die Geschwulstentwicklung aus versprengten epithelialen Keimen abzuleiten. Wir wollen nun zusehen, wie das möglich ist.

Aber bevor wir daran gehen, wollen wir zunächst erörtern, wie man denn zu der bis heute herrschenden Anschauung gekommen ist, das Carcinom entstünde durch ein direktes Tiefenwachsthum des Epithels, resp. durch sein directes Vordringen in das Bindegewebe.

Für diese Schlussfolgerung sind in allen bisherigen Arbeiten, denen von Thiersch, Waldeyer, Langhans u.s.w. fast ausschliesslich die Verhältnisse maassgebend gewesen, wie sie in den Bestandtheilen bereits ausgebildeter Carcinome angetroffen werden.

Hier kommt vor Allem der Umstand in Betracht, dass man in den Grenztheilen bei Hautkrebsen die meist verlängerten Zapfen resp. Leisten, bei Schleimhautkrebsen die gewöhnlich gleichfalls verlängerten Drüsen sich in die Tiefe fortsetzen und mit unzweifelhaften Krebssträngen in Verbindung treten sieht, dass man ferner bei Drüsencarcinomen wenig veränderte Alveolen in directem Uebergang in Krebsnester antrifft. In allen diesen Fällen hat man stets den Schluss gemacht und es als ganz selbstverständlich betrachtet, dass hier ein direktes atypisches Wachsthum des Epithels stattgefunden habe. Und gewiss wird man diese Erklärung begreiflich finden. Denn die Bilder haben etwas ausserordentlich Bestechendes. Aber sie müssen trotzdem anders gedeutet werden. Es handelt sich stets darum, wie ich in meiner letzten Abhandlung[1]), auf die ich wegen des Genaueren verweise, ausgeführt habe, dass die krebsigen

1) Virchow's Archiv Bd. 141.

Wucherungen des bereits vorhandenen Carcinoms sich nicht nur in die Tiefe, sondern auch seitlich unter das angrenzende nicht krebsige Epithel ausdehnen und dass sie hier in der Haut mit den epithelialen Zapfen und Leisten, in der Schleimhaut mit den Drüsen sich vereinigen und so eine primäre Verlängerung dieser Gebilde vortäuschen[1]).

Die Richtigkeit dieser Auffassung ergibt sich aus verschiedenen Umständen. Erstens kann man häufig Carcinome antreffen, in deren Randabschnitten das subepitheliale Vordringen von Krebsmassen schon stattgefunden hat, in denen sie auch schon bis dicht an das Epithel herangekommen sind, ohne dass aber eine Vereinigung stattgefunden hat. Zweitens geht in Hautcarcinomen die secundäre Verwachsung oft daraus deutlich hervor, dass man die beiden Epithelarten noch unterscheiden und die Verwachsungslinie feststellen kann. Drittens sieht man in Schleimhautcarcinomen nicht selten, dass submucöse Krebsstränge die Muscularis mucosa nach oben durchbrochen haben und unter oder zwischen die Drüsen gelangt sind und dieselben eventuell verdrängt haben, ohne dass an irgend einer Stelle schon ein Zusammenhang bestände. Viertens kann man zuweilen, wenn ein Cylinderzellenkrebs des Rectums an Epidermis anstösst, nachweisen, wie die krebsigen Cylinderzellenschläuche unter dieselbe vordringen, in sie hinein, durch sie hindurchwachsen und sich eventuell nach aussen öffnen, so dass es den Anschein gewinnen kann, als habe hier eine normale Drüse vorgelegen und von ihr sei die krebsige Tiefenwucherung ausgegangen. Endlich spricht es gegen jene ältere Annahme, dass man in den Randabschnitten, so weit wenigstens meine Erfahrung reicht, niemals, wie man es doch oft erwarten müsste, einen Durchbruch von krebsig wachsenden Drüsen durch die Muscularis mucosa findet, ohne dass schon

---

1) Wie sehr an jener alten Vorstellung festgehalten und wie unerwartet meine Erklärung Vielen gewesen sein wird, geht aus v. Notthafft's Aufsatz (Deutsches Archiv f. kl. Medicin Bd. 54) hervor. Er hatte so wenig an die secundäre Vereinigung von Krebsalveolen und normalem Epithel gedacht, dass er zunächst annahm, ich müsse mich irgendwie getäuscht haben. Eigene Untersuchungen überzeugten ihn aber von der vollkommenen Richtigkeit meiner Angaben.

gleichzeitig eine mit dem ausgebildeten Carcinom zusammenhängende submucose Krebswucherung vorhanden wäre.

Durch die geschilderten Vorgänge wird natürlich die Schleimhaut am Rande von Carcinomen beträchtlich umgewandelt und noch unregelmässiger, als sie es etwa schon durch adenomatöse Wucherungen ist. Krebsschläuche der verschiedensten Grösse und Form liegen gemischt unter den mannigfaltigsten Gestalten der verlängerten und gewundenen Drüsen und die Vereinigung zwischen beiden schafft neue Variationen. So kann es schwierig werden, sich in dem Bilde zu orientiren [1]). Die gleichen Ge-

---

1) In seiner neuesten Publikation (Virchow's Archiv Bd. 141, S. 485) stellt denn auch Hauser die oben erörterten Verhältnisse nicht in Abrede, hebt vielmehr hervor, dass er sie schon in seiner Monographie beschrieben habe. Das ist gewiss richtig, aber er hat sie eben nicht so verwerthet, wie ich es für nöthig halte. Er hebt ferner hervor, dass man am Rande von Krebsgeschwüren sehr häufig histologische Bilder erhalte, „bei welchen derartige Vorgänge (d. h. also secundäre Verwachsungen) absolut ausgeschlossen sind und welche mit zwingender Klarheit eine primäre krebsige Drüsenentartung mit primärem Tiefenwachsthum beweisen". Er beruft sich auf die beiden dem Aufsatz beigegebenen Abbildungen, die nur in diesem Sinne gedeutet werden könnten." Aber dieser Meinung bin ich eben nicht. In der einen Abbildung sieht man Krebsalveolen unter der Muscularis. Wie sie dahin gekommen sind, darauf deutet weiter nichts hin. In dem zweiten Bilde sieht man zusammenhängende Reihen von Alveolen aus der Schleimhaut bis in die Submucosa herabgehen. Aber ist denn damit das primäre Tiefenwachsthum bewiesen? Gewiss wird gewöhnlich so geschlossen, aber der Schluss ist unberechtigt. Wie das Epithel dazu kam, in die Tiefe zu wachsen, das kann man in diesem Stadium nicht mehr nachweisen. (Vergl. die Anm. auf S. 88 und die Auseinandersetzungen auf S. 94.)

Hauser betont weiterhin, dass die submucös vorgedrungenen Carcinomgebilde oft schon ältere Stadien, insbesondere solide Alveolen darstellten, während die darüber gelegenen seiner Meinung nach von oben nach unten durchbrechenden Drüsen jüngere Zustände repräsentirten. Aber da doch die peripheren Theile des wachsenden Carcinoms, also auch die der submucös vordringenden, stets die jüngeren sind, so müssen gerade sie es sein, welche die Muscularis nach oben durchbrechen.

Der Vollständigkeit wegen sei hier noch erwähnt, dass submucös vorhandene Krebsmassen nicht nothwendig in jedem Schnitt den Zusammenhang mit dem primären Carcinom zeigen müssen, ja dass sie, da auch eine Epithelverschleppung auf dem Lymphwege möglich

sichtspunkte, wie sie für die Oberflächencarcinome besprochen wurden, gelten selbstverständlich auch für das Mammacarcinom und für alle anderen Drüsencarcinome. Für jenes hat Marckwalder[1]) auf meine Veranlassung Untersuchungen angestellt und gefunden, dass man stets leicht ein Vordringen von Krebsmassen zwischen die normalen Drüsengebilde, ein Verdrängen derselben oder ein Zusammenwachsen mit ihnen nachweisen kann. Die beiderseitigen Epithelien sind stets gut von einander zu trennen, Uebergänge zwischen ihnen nicht vorhanden.

So sind also meiner Ueberzeugung nach alle jene Schlussfolgerungen nicht mehr aufrecht zu erhalten, welche aus den Randtheilen der Carcinome über ihre Genese abgeleitet wurden. Denn der Tumor entsteht immer nur an einer verhältnissmässig kleinen Stelle und schreitet dann durch eigenes Wachsthum fort. Wo man dann ein Hervorgehen von Krebssträngen aus Drüsenalveolen oder Drüsengängen, wie z. B. aus Harnkanälchen beschreibt, handelt es sich entweder nicht um

---

ist, unter Umständen keine direkte Verbindung mit ihm zu haben brauchen, wenn es auch fast ausnahmslos der Fall ist.

Hauser findet es ferner gezwungen, dass, wie es in einem seiner Fälle meiner Auffassung nach sein müsse, die nach aufwärts gewachsenen Krebsschläuche lediglich und zwar an sehr zahlreichen Stellen mit den Fundustheilen der Schleimdrüsen in Verbindung getreten sein sollten, ohne den „gewöhnlichen und natürlichen“ Bahnen zwischen den Schleimhautdrüsen zu folgen. Aber sind denn diese Bahnen wirklich die gewöhnlichen und natürlichen? Folgt nicht das Carcinom den Lymphbahnen und sind nicht diese in der nächsten Umgebung der Drüsen besonders entwickelt, ja, gehen nicht gerade von dem Fundus der Drüsen besonders starke Lymphgefässe ab? Ist ferner wirklich die Verbindung überall mit dem Fundus erfolgt und deuten nicht vielmehr die Bilder darauf hin, dass zunächst an einzelnen Stellen ein Wachsthum zwischen die Drüsen und nachher eine seitliche Vereinigung mit ihnen stattfand? Sind endlich die schlauchförmigen Gebilde in der Mucosa wirklich alle Drüsen oder handelt es sich nicht vielmehr, wie ich aus meinen Abbildungen über die Durchbrechung der Epidermis durch Krebsschläuche abzuleiten berechtigt bin, mindestens zum Theil um krebsige Gebilde, die von unten nach oben durch die Muscularis und Mucosa hindurchwuchsen und dann aussen ausmündeten?

1) Ueber das Wachsthum der Mammacarcinome. Dissert. Zürich 1895.

Drüsenbestandtheile, sondern um ähnlich aussehende Carcinomgebilde, oder es liegt eine secundäre Verwachsung vor[1]).

Was übrigens die Hautcarcinome angeht, so hätte man wohl schon früher auf die secundäre Vereinigung von Krebs und normalem Epithel mehr Werth legen können, weil diese Wachsthumsrichtung doch schon einmal in anderem Zusammenhange zur Erklärung herangezogen worden war. Ich denke hier an die Arbeiten, welche einer Entstehung der Krebse im Bindegewebe und aus seinen Bestandtheilen das Wort redeten. Diese Genese setzte voraus, dass die entweder nach Virchow aus Bindegewebskörperchen oder nach Köster aus den Lymphgefässendothelien entstandenen Carcinomzellen sich secundär mit dem Epithel vereinigten. Köster[2]) hat denn auch seine Befunde in diesem Sinne gedeutet.

Nun findet man aber doch in den Randtheilen der Carcinome noch andere Verhältnisse, welche auf den ersten Blick für ein Tiefenwachsthum des Epithels zu sprechen scheinen, auch ohne dass bereits subepitheliale Krebsmassen vorhanden wären. Man trifft verlängerte, verzweigte Epithelleisten und -Zapfen, verlängerte, gewundene, erweiterte, verzweigte und mit verändertem Epithel versehene Drüsen an.

Aber analysirt man diese Dinge genauer, so bieten sich zwei verschiedene einfachere Erklärungen dieser Befunde. Erstens kann es sich darum handeln, dass das Carcinom sich aus papillären Tumoren oder aus Drüsenpolypen entwickelt. Bekanntlich ist dieser Zusammenhang nicht so sehr selten. Wenn dann aber in der Mitte dieser primären Neubildungen ein Carcinom entsteht, so müssen die peripheren Theile die Verhältnisse darbieten, wie wir sie in papillären Erhebungen und in Schleimhautadenomen zu sehen gewohnt sind. Zweitens aber kommt in Betracht, dass die Carcinomentwicklung, wie wir noch besprechen müssen,

---

1) Dieselben Gesichspunkte gelten auch für alle anderen malignen Tumoren, wie z. B. für die Sarkome. Bei ihnen hat man auch wohl daran gedacht, ihr Wachsthum erfolge dadurch, dass die anstossenden Gewebe sich in Tumorsubstanz umwandelten. Aber auch hier handelt es sich nur um ein oft sehr allmähliches, ohne scharfe Grenze erfolgendes Hineinwachsen in dieselben, die nur verdrängt nicht aber zu Geschwulstgewebe werden.

2) Die Entwicklung der Carcinome, Würzburg 1869.

durch eine Proliferation des Bindegewebes eingeleitet wird und dass diese nach den oben erörterten Gesichtspunkten zu papillären Erhebungen und zu jenen Drüsenmodificationen führen kann.

In beiden Fällen ergibt sich der Mangel eines atypischen Tiefenwachsthums daraus, dass die untersten Enden der verlängerten Zapfen und Drüsen nicht unter das normale Niveau herunterreichen, ja dass sie meist noch über diesem bleiben, weil sie eben auch durch das wuchernde Bindegewebe als Ganzes in die Höhe gehoben wurden.

Besonders instructiv kann dieses Verhalten des an das Carcinom anstossenden Epithels dann werden, wenn die subepithelial vorgedrungenen Krebsstränge nach oben und in die Papillen hineinwachsend, die Epitheldecke, ohne Verwachsungen mit ihr einzugehen oder auch unter gleichzeitiger Vereinigung mit ihr, in die Höhe heben und dadurch auf Grund der oben besprochenen Verhältnisse die Leisten und Zapfen dehnen und verlängern. Ich habe so in mehreren Fällen gesehen, wie zwischen den Krebsmassen sehr lange, aber natürlich nicht unter das normale Niveau verlängerte Epithelzapfen weit herabreichten. Bei den Schleimhautcarcinomen sind analoge Folgezustände möglich.

Wenn nun die Auseinandersetzungen über die in den Randtheilen der Carcinome erhobenen Befunde gelehrt haben, dass aus ihnen nicht, wie es bisher geschah, auf ein direktes Tiefenwachsthum des Epithels geschlossen werden kann, so bleibt also zur Entscheidung der Frage nach der Carcinomgenese nur die Untersuchung der ersten Anfangsstadien übrig. Aber hier stossen wir wieder auf grosse Schwierigkeiten. Die erste ist dadurch gegeben, dass der Beginn des Carcinoms so selten zur Beobachtung gelangt, weil er keine oder nur unbedeutende Erscheinungen macht und deshalb chirurgisch noch nicht in Angriff genommen wird. Beginnende Krebse innerer Organe können aber nur aus Leichen gewonnen werden und sind hier nur sehr selten anzutreffen. Wäre das Material reichlich, so würden wir zweifellos weiter sein, als wir es thatsächlich sind.

Eine zweite Schwierigkeit ergibt sich daraus, dass es, wie die Erfahrungen der letzten Zeit gelehrt haben, nicht leicht ist, sich darüber zu einigen, was denn als beginnendes Carcinom an-

gesehen werden darf. Von theoretischem Standpunkt aus kann man sich am besten verständigen. Nach den bisher geltenden Anschauungen über die Carcinomgenese würde der Anfang dann gegeben sein, wenn die wachsenden Epithelleisten und die Drüsen deutlich das normale Niveau nach abwärts überschritten hätten und in das Bindegewebe vorgedrungen wären. In der Praxis aber ist es nicht immer so einfach dies festzustellen, da die zu überschreitende Grenze sich zumal bei unebenen Haut- und Schleimhautparthien etc. oft schwer feststellen lässt. Bei den Schleimhäuten würde es deshalb leichter sein, weil durch die Muscularis mucosae das Niveau gekennzeichnet ist und ihre Ueberschreitung ohne Weiteres für Carcinom spricht.

Wollten wir uns 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 u. 2 darstellt.

Fig. 1 und 2.

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

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

Solche für den Beweis der bisher angenommenen Genese des Carcinoms unbedingt erforderlichen Bilder sind bisher in einwandfreier Weise nicht beschrieben worden[1]).

---

1) Auf diesen Umstand habe ich auch in meinen Arbeiten über

Aber trotzdem ist die Annahme allgemein verbreitet, der Krebs entstände durch primäres Tiefenwachsthum des Epithels!

---

die Histogenese des Carcinoms hingewiesen. Darauf hat Hauser betont, dass er in seiner Monographie über den Cylinderzellenkrebs bereits mehrere Anfangsstadien beschrieben habe und v. Notthafft machte Mittheilung über drei seiner Meinung nach beginnende Krebse. Die Auseinandersetzungen Beider zeigen aber nur, dass ich trotz aller Bemühungen in meinen früheren Aufsätzen immer noch nicht klar genug ausgeführt habe, was allein als beginnendes Carcinom angesehen werden kann. — Hauser beschreibt die bereits oben erwähnten kleinen Magencarcinome (Virch. Arch. Bd. 141). Aber sie sind schon so gross, dass er trotz sehr umfangreicher bei schwacher Vergrösserung gezeichneter Figuren nur einen Randbezirk abbilden konnte. Dieser zeigt aber bereits ausgedehnte Durchwachsung der Submucosa mit Krebsalveolen, die ich als von der nicht gezeichneten Mitte des Carcinoms aus dorthin vorgedrungen ansehe. In dem einen Bild bemerkt man allerdings auch, wie sich Alveolen auf einander folgend aus der Schleimhaut durch die Muscularis in die Submucosa fortsetzen. Aber sind das Anfangsstadien? Wenn die Krebswucherung schon so grosse Theile der Submucosa einnimmt, ist sie weit vorgeschritten. Wie es früher, als die Neubildung eben begann, in der Schleimhaut ausgesehen hat, ob wirklich ein direktes Auswachsen der Drüsen stattgefunden hat, oder ob meine unten genauer zu besprechenden und durch Schemata zu illustrirenden Anschauungen auch hier Gültigkeit gehabt haben, lässt sich nicht mehr entscheiden. — v. Notthafft berichtet über drei Fälle. Aber in dem ersten ist die Diagnose Carcinom fraglich. Er fand in einem Schleimhautbezirk einer Harnblase eine Verbreiterung und Verdickung von Epithelzapfen und fasst diese Verhältnisse als Beginn eines Krebses auf, da er isolirte Epithelnester in dem Bindegewebe beobachtete. Aber er giebt einerseits an, dass manche „Krebszapfen“ noch mit dem Deckepithel zusammenhingen, andererseits beweist er nicht, dass die als isolirt angesehenen Inseln wirklich völlig abgetrennt waren. Dazu wären Serienschnitte erforderlich gewesen. Bilder wie die geschilderten kann man in jedem flachen papillären Hauttumor bekommen. v. N. sagt nun freilich, seine Neubildung sei nicht prominent gewesen. Aber das hätte durch Vergleich mit der benachbarten Schleimhaut genau nachgewiesen werden müssen, denn die blosse makroskopische Betrachtung, auf die sich v. N. verlassen hat, kann bei so wenig entwickelten Neubildnngen nicht entscheiden. Dann hätte sich auch wohl feststellen lassen, ob nicht das Bindegewebe im Bereich der Epithelverdickung zugenommen hatte. Ich halte also das Gebilde für ein flaches sogen. Papillom der Blase. Der zweite Tumor, ein Uteruscarcinom, war schon so gross, dass die Diagnose an einem ausgeschabten Stück gestellt werden konnte. Es fanden sich in der Tiefe der die Erscheinungen der glandulären Hyper-

Nun geht aber Hauser in dem, was man als den Beginn des Carcinoms anzusehen habe, noch einen Schritt weiter rückwärts, indem er der Meinung ist, dass man schon gewisse Veränderungen der Drüsen als krebsig auffassen müsse, auch wenn noch keine anderen Criterien für die Carcinomentwicklung nachweisbar wären. Er bezeichnet solche Drüsen als adenomatös entartet, verbreitert, gewunden, vielfach verzweigt, cystisch, mit kräftig entwickeltem, häufig doppelschichtigem Epithel versehen. Aber alle diese Veränderungen trifft man ebenso auch in einfachen, nicht carcinomverdächtigen Schleimhautpolypen, und wenn man sie im Gebiete des Carcinoms antrifft, so ist das nicht auffallend, da erstens Adenome krebsig werden können und zweitens bei Carcinomen ohne adenomatöses Vorstadium die stets vorhandene und noch genauer zu erörternde Bindegewebswucherung in dem oben besprochenen Sinne zu adenomähnlichen Veränderungen der Schleimhaut führt. Es ist aber ferner zu beachten, dass Hauser die Drüsenveränderungen nur an bereits vorgeschrittenen Carcinomen beschreibt und dass es hier vielfach schwer ist zu entscheiden, ob die in der Schleimhaut liegenden auffallenden Gebilde, besonders etwa solche mit ausgedehnt geschichtetem Epithel veränderte Drüsen oder von unten herauf gewachsene Krebsschläuche sind. Es kommt aber endlich hinzu,

---

trophie zeigenden Schleimhaut solide Krebsnester, ohne dass aber ein direkter Zusammenhang mit Drüsen nachzuweisen war. Beide Gebilde waren im Aussehen leicht von einander zu trennen. Der Schluss, dass die Carcinomalveolen aus den Drüsen entstanden seien, ist daher unberechtigt. Vielleicht hätte v. N. die Sachlage anders beurtheilt, wenn er bei Beschreibung des Uterus schon meine von ihm später als berechtigt angesehene Angabe gekannt hätte, dass ein Carcinom weit unter die angrenzende normale Schleimhaut vordringen kann. Daraus müssen meiner Ansicht nach die Verhältnisse, wie sie v. N. beschreibt, abgeleitet werden. Nun giebt der Autor freilich an, dass der Uterus mit continuirlichem Epithel ausgekleidet gewesen sei. Aber es ist doch ein Stück Krebs herausgekratzt worden. Dort muss also eine Lücke der Schleimhaut gewesen sein, da ein carcinomatöser Defekt sich nicht in normale Schleimhaut zurückverwandeln kann. Dort war das primäre Carcinom, von dem die anderen Folgen abhängig waren. — Die dritte von v. Notthafft geschilderte Geschwulst ist, wenn es sich überhaupt um ein Carcinom handelt, was mir durchaus unwahrscheinlich ist, schon so gross, dass sie für die Fragen der Genese nicht in Betracht kommt.

dass die von Hauser betonten Drüsenabnormitäten im Anfang des Carcinoms ganz fehlen können. In dem von mir beschriebenen unzweifelhaft beginnenden Carcinom war wohl deutlich eine Verlängerung der Drüsen, aber nichts von jenen Metamorphosen zu sehen.

Damit müssen wir aber zu dem Schlusse gelangen, dass jeder Beweis für die Entstehung des Carcinoms durch primäres selbständiges Wachsthum des Epithels fehlt. Nehmen wir aber hinzu, dass dieser Vorgang aus den oben erörterten Gründen theoretisch unwahrscheinlich, meiner Meinung nach unmöglich ist, so sind wir genöthigt, nach einer anderen Erklärungsweise zu suchen. Damit komme ich zu dem früher aufgestellten Satz zurück, dass wie bei den anderen Geschwülsten, auch bei dem Carcinom die Wucherung ausgeht von Zellen, also hier Epithelien, deren Wachsthumsenergie durch Trennung aus dem organischen Zusammenhang ausgelöst wurde.

Wie aber soll denn eine solche Absprengung zu Stande kommen?

Es giebt mehrere Möglichkeiten, an die man denken kann.

Erstens könnte die Trennung durch ein Trauma bewirkt werden, in dem Sinne etwa, dass bei einer Verletzung Epithel abgerissen und in das Bindegewebe verlagert würde, wo es, günstige Entwicklungsbedingungen vorausgesetzt, carcinomatös wuchern könnte. Wir haben bereits erörtert, dass so etwas deshalb nicht häufig eintreten dürfte, weil meist die Ernährungsstörungen zu hochgradig sein werden, so dass etwa losgelöstes Epithel zu Grunde geht.

Zweitens ist es möglich, dass durch stärkere und unregelmässige Wucherungen des Bindegewebes Theile von verlängerten Epithelzapfen, Drüsen etc. mechanisch abgetrennt wurden. Da sie dabei zum Theil in Verbindung mit dem Bindegewebe blieben, so würden die Ernährungsverhältnisse hier günstiger sein. Aber eben wegen des in solchen Fällen theilweise erhaltenen organischen Zusammenhanges dürften weniger Carcinome als vielmehr Tumoren von typischerem Baue, etwa Epithelcysten etc. entstehen. Indessen ist eine Krebsentwicklung denkbar und aus folgendem Beispiel

mit Wahrscheinlichkeit abzuleiten. Bei einer grossen papillären Hautgeschwulst[1]) waren im Bindegewebe zahlreiche, völlig isolirte Epithelinseln vorhanden, die offenbar von den unteren Enden stark verlängerter Zapfen abgetrennt worden waren. Sie sahen genau aus wie Krebsalveolen, da sie die gleichen degenerativen und parasitenähnlichen Zellformen in grosser Zahl und ausserdem Metosen aufwiesen. Von einem direkten Tiefenwachsthum konnte in diesem Falle keine Rede sein.

Auch diese Art der Carcinomgenese dürfte indess keine grosse Rolle spielen.

Drittens darf man daran denken, dass im embryonalen Leben nach den Vorstellungen von Cohnheim Absprengungen von Epithel stattfinden können. Für die postfoetal in späterer Zeit entstandenen Krebse hat Cohnheim selbst seine Lehre aufgegeben, aber die congenitalen Tumoren und die der ersten Lebenszeit können wir uns so entstanden denken. Aber derartige Geschwülste sind selten.

Viertens endlich kommt diejenige Entstehung in Betracht, die ich als die typische für das Carcinom ansehe und in mehreren Arbeiten ausführlich beschrieben habe[2]). Ich will hier nur die wichtigsten Gesichtspunkte kurz recapituliren.

Die Carcinome, die ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, stammten meist von der äusseren Haut, eines aus dem Magen. Sie befanden sich in so frühen Entwicklungsstadien, wie sie bisher nicht beschrieben wurden. Theils war überhaupt noch kein ausgesprochenes Vordringen von Epithelmassen unter das normale Niveau in das Bindegewebe hinein erfolgt, theils fanden sich in ihnen nur vereinzelte Krebsalveolen. In dem Magentumor waren Haufen von Cylinderepithel und einzelne schlauchförmige Gebilde nur eben unter die Muscularis mucosae gelangt, aber noch nicht tief in die Submucosa vorgedrungen. Vergleichen wir speciell diesen Fall mit dem von Hauser abgebildeten, so leuchtet ohne Weiteres ein, dass seine Fälle ausserordentlich viel weiter vorgeschritten waren und überhaupt keine Anfangsstadien mehr darstellten. Es wurde das auch oben schon betont.

---

1) Beschrieben in der Dissertation von Biedermann, Zürich 1895.

2) Virchow's Archiv Bd. 135. — Centralblatt für patholog. Anat. 1894, S. 697. — Münch. med. Woch. 1894, Nr. 17. — Virchow's Archiv Bd. 141.

In diesen Objekten hätte man nun nach der geläufigen Anschauung eine direkte Verlängerung der Epithelzapfen und Drüsen nach abwärts zu sehen erwarten sollen. Aber davon war keine Rede. Wo überhaupt Epithel in abnormer Tiefe vorhanden war, trat es in der Form von Metastasen ohne direkten Zusammenhang mit dem alten Epithel auf.

Wie war es dahin gelangt? Die genauere Untersuchung gab darüber Aufschluss.

Für alle Präparate war eine lebhafte Bindegewebswucherung im Bereich des beginnenden Carcinoms charakteristisch. Unter dem Epithel und zwischen den Drüsen fand sich eine lebhafte, meist äusserst dichte Zunahme von Zellen und gleichzeitig eine Neubildung junger, weiter, dünnwandiger Gefässe. Diese Wucherung, die auch in die Papillen hinaufging, hatte im Sinne unserer obigen Ausführungen zur Bildung papillärer Erhebungen, wenigstens bei den Hauttumoren Veranlassung gegeben, im Magen trug sie wesentlich zur Prominenz der Neubildung bei. Im Zusammenhang damit waren die epithelialen Leisten und Zapfen beträchtlich nach abwärts verlängert und die Drüsen hatten ebenfalls grössere Dimensionen gewonnen. Im Uebrigen waren an ihnen noch keine nennenswerthen Veränderungen wahrnehmbar, im Besonderen, wie oben bereits einmal betont wurde, noch keine Abnormitäten, die man in Adenomen finden kann und die Hauser bei dem Carcinom schon als Zeichen krebsiger Umwandlung ansehen möchte.

Dagegen traten nun besondere und auffallende Verhältnisse insofern hervor, als die unteren Enden der Zapfen und Drüsen nicht mehr zusammenhängende Gebilde darstellten, sondern eine Zerlegung in die einzelnen Zellen erkennen liessen, die so weit ging, dass viele Epithelien völlig isolirt in dem zellreichen Bindegewebe lagen. Auch kleinere Gruppen von 2, 3 und mehr Zellen fanden sich, besonders auch in dem Magencarcinom ganz abgelöst vor. Wie waren diese Bilder zu erklären? Konnte man sich etwa vorstellen, dass in Analogie mit den geläufigen Anschauungen über die Genese des Carcinoms einzelne Epithelzellen sich aus ihrem normalen Verbande gelöst hätten und dann in das Bindegewebe eingedrungen wären? Man wird einen derartigen Vorgang, zumal nach unseren obigen allgemeinen Erörterungen

(S. 51 ff.), gewiss von vorneherein nicht wahrscheinlich finden, aber es war auch auf Grund der histologischen Verhältnisse direkt auszuschliessen. Die Lagerungsverhältnisse der vereinzelt liegenden Zellen deuteten, zumal auch im Uebergang in die noch fester gefügten Theile, durchaus nicht auf eine active Loslösung und Wanderung hin. Die äussere Form der Zapfen war oft, von einer Verbreiterung abgesehen, noch gewahrt, besonders in weniger vorgeschrittenen Stadien, in denen die Epithelien nur erst theilweise durch eingedrungene Bindegewebszellen gelockert waren. Auch in dem Magentumor waren zuweilen noch die Umrisse der Drüsen erhalten, ihre Epithelien aber gruppenweise und einzeln isolirt. Auch war die typische Form der Cylinderzelle an solchen Stellen noch ausgesprochen, so dass auch deshalb eine active Bewegung derselben unwahrscheinlich wurde. Gegen ein Abwärtswandern einzelner Epithelien in eben diesen Gebieten sprach ferner der Umstand, dass die beschriebene Veränderung an einzelnen Stellen von der Muscularis mucosa bis fast unter die Schleimhautoberfläche reichte, so dass die Drüsen nahezu in ganzer Ausdehnung zerlegt erschienen.

Wenn nun aber eine active Trennung der Epithelzellen auszuschliessen war, so musste es sich um eine passive handeln. Ihr Zustandekommen ergab sich ohne Weiteres aus dem histologischen Bilde. Es konnte nur eine Zerlegung der Zapfen und Drüsen durch das wuchernde Bindegewebe in Betracht kommen. Von ihm ging der ganze Process aus. Es wucherte, vermehrte sich, drängte das Epithel in die Höhe, verlängerte Zapfen und Drüsen und drang in sie hinein, die Epithelzellen von einander trennend.

Damit waren nun die Grundlagen für die Entstehung der carcinomatösen Proliferation gegeben. Das abgelöste aus dem organischen Zusammenhang getrennte Epithel machte seine volle Wachsthumsenergie geltend und wuchs in das Bindegewebe hinein, indem es den nach abwärts sich erweiternden Lymphbahnen folgte, d. h. in die Richtung des geringeren Widerstandes und der besseren Ernährung in die Tiefe wuchs.

Mit der Erkenntniss dieser Vorgänge ist die so lange discutirte Frage gelöst, wie denn das Epithel in das Bindegewebe hineingelangt.

Nachdem ich nun aber aus den Entgegnungen gegen meine bisherigen Arbeiten ersehen habe, dass meine Auseinandersetzungen nicht genügend klar gewesen sind, um ganz so verstanden zu werden, wie ich es gewünscht hätte, halte ich es für gut, das Gesagte noch durch einige schematische Abbildungen zu erläutern, indem ich wegen der genaueren Einzelheiten auf die Figuren meiner früheren Aufsätze verweise. Ich ziehe hier nur die am meisten umstrittenen Schleimhautcarcinome in Betracht, deren Verhältnisse sich ja aber leicht auf alle anderen Krebse übertragen lassen.

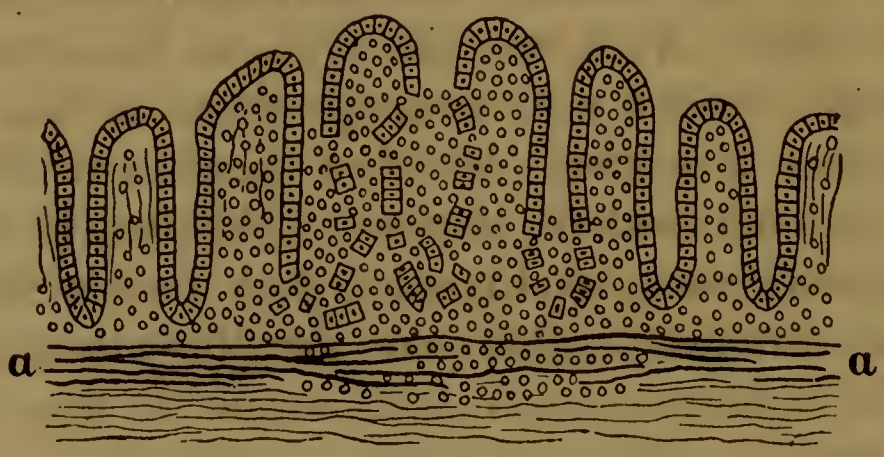

Fig. 3.

Das Schema 3 stellt die zellige Wucherung des Bindegewebes, die dadurch bedingte Verdickung der Schleimhaut, die Verlängerung der Drüsen und die an dreien von ihnen vor sich gehende Zerlegung der Epithelien dar.

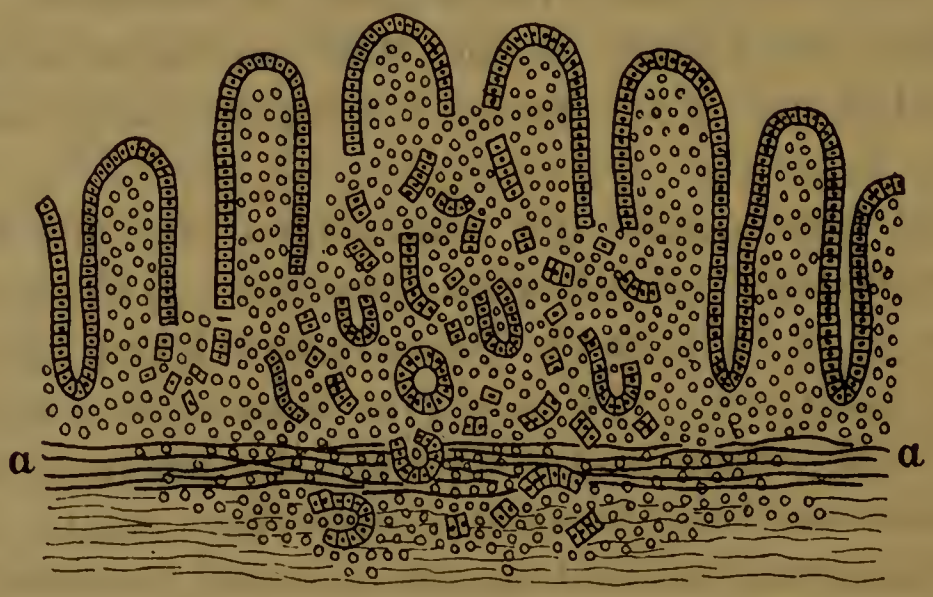

Fig. 4.

Das Schema 4 soll erstens zeigen, wie die abgelösten Epithelien durch continuirliches Wachsthum oder durch Weiterfort-

kriechen oder Verschlepptwerden in die tieferen Bindegewebslagen, in die Muscularis mucosae (a a) und durch sie hindurchgelangen. Zweitens soll man erkennen, dass die isolirten Zellen nicht nur nach abwärts wachsen, sondern schon in der Schleimhaut auch Gruppen und ihrem Charakter als Drüsenepithelien entsprechend auch Alveolen erzeugen müssen.

Fig. 5.

Das Schema 5 erläutert endlich die Möglichkeit, dass die abgesprengten Zellen nicht nur in ungeordneten Zügen, nicht nur in einzelnen Gruppen durch die Muscularis (a, a) hindurchgehen, sondern dass auch die schon in der Mucosa gebildeten drüsenähnlichen Krebsalveolen sich in dieser Form verlängern und so in die Submucosa gelangen können. Dann entstehen ganz besonders leicht Bilder, die auch in diesen frühen Stadien der Carcinomentwicklung zu Täuschungen führen können, weil man scheinbar Drüsen aus der Schleimhaut in die Tiefe vordringen sieht, während es sich doch um Krebsschläuche handelt, die bereits in der Mucosa und zwar aus abgesprengten Epithelzellen entstanden waren [1]).

---

1) An dieser Stelle muss ich noch einem Irrthum begegnen, den ich bei Hauser finde, der freilich auf Grund meiner obigen Auseinandersetzungen schon in der Hauptsache widerlegt erscheint. Hauser liest aus meinem Satze, „dass die Unregelmässigkeiten des Epithels oberhalb der Muscularis nicht bereits der Ausdruck einer carcinomatösen Tiefenwucherung sind, die etwa von den durch Bindegewebs-

Gegen meine Darstellung von der Genese des Carcinoms haben sich nun die meisten Derjenigen, die in der Sache bisher das Wort ergriffen haben, in der Hauptsache ablehnend verhalten. Man hat sich eben so sehr in den Gedanken, dass es sich nur um eine aktive Wucherung des Epithels handeln könne, hineingelebt, dass es grosse Mühe macht, die Carcinomgenese auch einmal unter den von mir angegebenen Gesichtspunkten zu betrachten. Die wichtigsten Einwände sind freilich in den bisherigen Auseinandersetzungen bereits berührt und widerlegt worden, so dass mir schliesslich nur noch wenige Gesichtspunkte zur Erörterung übrig bleiben.

Zugestanden hat man freilich, dass die beschriebenen anatomischen Verhältnisse durchaus richtig wiedergegeben sind. Auch hat man die Möglichkeit nicht bestritten, dass die Abtrennung der Epithelzellen eine gewisse Bedeutung für die Carcinomgenese haben könnte. Hauser meint, dass die verlagerten Zellen unter den abweichenden Bedingungen vielleicht durch eine

---

wucherung in die Höhe gedrängten Drüsen ausgegangen wäre“ und aus einem früheren Satze die Meinung heraus, dass ich die von mir beschriebenen Epithelabsprengungen innerhalb der Schleimhaut noch nicht für carcinomatös gehalten habe. Das ist aber selbstverständlich nicht meine Ansicht. Wenn ich in der Absprengung des Epithels die Einleitung zum Carcinom sehe, so muss ich das Vorhandensein isolirter und damit in das Bindegewebe metastasirter Epithelien auch als Zeichen des bereits im Wachsthum begriffenen Carcinoms betrachten. Dazu ist nicht erst der Durchbruch des Epithels durch die Muscularis erforderlich. Derselbe mag sogar in seltenen Fällen zunächst ganz ausbleiben können, so dass der Krebs sich in der ersten Zeit nur als prominenter Knoten in der Schleimhaut entwickelt. Mit meinem obigen Satze habe ich nur dem immerhin möglichen Einwand begegnen wollen, dass die Bindegewebswucherung der Mucosa zunächst die unveränderte Drüsenschicht als Ganzes in die Höhe gehoben habe, dass dann von einzelnen Drüsen ein Tiefenwachsthum im Sinne der gebräuchlichen Theorie in das neue Bindegewebe erfolgt sei und dass sich daraus das Vorhandensein der Epithelien in derselben erklären liesse. Deshalb musste ich aus dem Bau der Schleimhaut, insbesondere aus dem Umstand, dass neben den mit Drüsenzerlegung versehenen Abschnitten solche mit verlängerten bis zur Muscularis reichenden Drüsen sich befanden, darthun, dass auch an der Stelle der Epithelisolirung vorher einfach verlängerte und bis zur Muscularis herabgehende Drüsen vorhanden gewesen waren.

Art von Intraselection eine Veränderung ihrer Eigenschaften erfahren könnten, die eine krebsige Entartung erleichterte. Aber eine derartige Metamorphose hält er für unerlässlich. Die Absprengung schaffe für sie nur eine gewisse Disposition, sei aber für die Entstehung des Krebses durchaus nicht erforderlich.

Gegen meine Darstellung aber führt man einmal an, dass die isolirte Lagerung von Epithelzellen im Bindegewebe ja nichts Neues, sondern etwas längst Bekanntes sei. Hauser hebt hervor, dass er sie an der Grenze bestehender Carcinome eingehend beschrieben und dass auch Waldeyer sie bereits gekannt und erörtert hat. Aber des Letzteren Beobachtungen sind nicht an beginnenden Carcinomen, sondern an bereits vorgeschrittenen gemacht worden. Deshalb glaubte ich sie nicht verwerthen zu sollen, da das Verhalten des einmal im Bindegewebe liegenden Epithels für den Beginn des Processes ohne bindende Bedeutung ist. Aber ich habe nicht beachtet, dass Waldeyer aus seinen Befunden insofern Schlüsse auf die Genese des Krebses zieht, als er in solchen durch Bindegewebswucherung zu Stande kommenden Verlagerungen des Epithels die Anfänge zu einer Grenzverschiebung zwischen ihm und dem Bindegewebe sieht und als er der Meinung ist, dass aus abgesprengten in ihrem normalen Wachsthum und in ihrer Function gestörten Epithelzellen unter Umständen carcinomatöse Wucherungen hervorgehen könnten. Ich bedauere, dass ich diese Folgerungen anzuführen unterlassen habe. Waldeyers Autorität hätte meinen Darlegungen über die Bedeutung einer Epithelabsprengung grösseres Gewicht verliehen, wenn er auch die Wucherung der isolirten Zellen aus anderen Momenten ableitet, als ich es thue.

Hauser meint nun aber, dass, wenn in den Grenzgebieten der Carcinome eine isolirte Lagerung der Epithelzellen vorkomme, wo sie doch nur aus einem Vordringen der Zellen in das Bindegewebe abgeleitet werden könne, sich dann, falls meine Auffassung von den Anfangsstadien richtig sei, eine doppelte Bedeutung ein und derselben histologischen Bilder ergebe. In dem einen Falle handele es sich um ein passives Auseinanderdrängen des Epithels, in dem anderen um ein actives Vorrücken desselben. Eine solche zweifache Auffassung habe aber ihre Bedenken. Darauf erwidere ich erstens, dass ein maassgebender Einwand gegen meine Anschauungen darin nicht liegen könnte, wenn an

zwei typisch verschiedenen Stellen demselben Bilde wirklich eine verschiedene Bedeutung zukäme. Zweitens aber hebe ich hervor, dass es durchaus nicht ausgemacht ist, ob nicht auch in den Grenzgebieten eine Isolirung der die vordringenden Krebszapfen zusammensetzenden Epithelzellen durch eindringende Bindegewebselemente stattfindet. Gewöhnlich stellt man sich allerdings vor und ich habe es selbst anfänglich gethan, dass alle die Lagerungsverhältnisse des einmal in das Bindegewebe gelangten Epithels ausschliesslich durch seine activen Wucherungsprocesse bedingt seien. Aber eine nähere Ueberlegung macht es mir durchaus wahrscheinlich, dass an jenem Vorhandensein isolirter Epithelien in den Grenzgebieten ebensowohl wie an der primären Entwicklungsstelle des Carcinoms eine passive Trennung durch Bindegewebszellen betheiligt ist. Dafür spricht es, dass, soweit ich sehe, der Vorgang nur da sich findet, wo das Bindegewebe Proliferationserscheinungen zeigt, während da, wo es sich ganz unbetheiligt erweist, die Krebsstränge nur als zusammenhängende Gebilde wachsen.

Richtiger wäre es wohl, den Zusammenhang so darzustellen, dass ein gegenseitiges Durchwachsen von Epithel und Bindegewebe stattfindet, wie ich es auch für den Beginn des Carcinoms, aber natürlich erst, nachdem die Epithelzellen abgesprengt waren, dargestellt habe. Diese Isolirung der Carcinomepithelien ist aber gewiss nicht ohne Bedeutung für die Schnelligkeit der Metastasirung. Es ist wohl selbstverständlich, dass bei ausgedehnter, durch Bindegewebswucherung beförderter Isolirung der Epithelien leichter Gelegenheit zur Metastase geboten wird, als bei Vordringen zusammenhängender Krebsalveolen.

Hätte aber nun nicht, so wird man weiter sagen, die Bindegewebswucherung selbst einen doppelten Sinn, indem sie im Anfangsstadium durch besondere für die Carcinomgenese in Anspruch genommene Ursachen (chronische Reizungen, Trauma, Parasiten[1]) bedingt, im Rande des ausgebildeten Carcinoms dagegen als die Folge des Eindringens der Krebsstränge aufzufassen sei? Das ist in der That nicht in Abrede zu stellen. Aber darin liegt doch

---

1) Etwaigen Parasiten, wie den Tuberkelbacillen schreibe ich also für die Carcinomgenese nur die Bedeutung zu, dass sie die besprochene Bindegewebswucherung herbeiführen.

kein Widerspruch mit meinen Ausführungen! Was ist denn daran auffallend, dass das Epithel, nachdem es durch eine Wucherung des Bindegewebes verlagert wurde, nun umgekehrt seinerseits dasselbe zur Proliferation bringt!

Ein weiterer Einwand behauptet, im Beginn der Carcinomentwicklung sei die vorausgesetzte Bindegewebswucherung nicht immer vorhanden und wenn sie nachweisbar sei, fehle das Eindringen der Zellen in das Epithel. Aber darüber ist eine Discussion nach dem Voraufgegangenen unnöthig. Wenn, wie ich behaupte, von anderer Seite überhaupt noch nicht so frühe Stadien des Krebses untersucht wurden, wie ich sie beschrieben habe, so können auch keine Beobachtungen vorliegen, die zu jenen Aussprüchen über die Anfangsstadien berechtigen. Die Resultate der über das Wachsthum der Geschwülste angestellten Untersuchungen können wir schliesslich in folgenden Sätzen zusammenfassen.

Die Geschwülste entstehen nicht durch eine Steigerung der Wachsthumsenergie der Zellen. Zum Verständniss ihrer Genese reicht vielmehr vollkommen die jeder Zelle innewohnende Vermehrungsfähigkeit aus, die für gewöhnlich nicht oder nur in geringem Umfange zur Geltung gelangt.

Diese Vermehrungsfähigkeit wird ausgelöst, wenn die im normalen Zustande vorhandenen, durch die gegenseitigen Einwirkungen der Zellen aufeinander gegebenen Wachsthumswiderstände aufgehoben werden.

Bei den Geschwülsten fällt die widerstandvermindernde oder -beseitigende Rolle einer Trennung von Zellen oder Zellcomplexen aus dem organischen Verbande zu, mag dieselbe nun intra- oder extrauterin vor sich gehen, durch Wachsthumsvorgänge, traumatische, entzündliche oder sonstige Vorgänge bedingt sein.

Auch das Carcinom lässt sich auf dieser Grundlage erklären: Denn

1) Die Theorien über die primäre selbständige Wachsthumssteigerung des Epithels sind nicht haltbar.

2) Das nach der jetzt herrschenden Theorie vorauszusetzende primäre Tiefenwachsthum des Epitels bei Oberflächencarcinomen ist nicht nachgewiesen.

3) Der Beginn des Carcinoms vollzieht sich nicht durch ein solches Tiefenwachsthum. Er ist vielmehr charakterisirt durch Bindegewebswucherung, welche in die epithelialen Gebilde vordringend, die Zellen derselben absprengt. So werden die Epithelien aus dem organischen Zusammenhang getrennt, gelangen in das Bindegewebe und wachsen nun vermöge der ausgelösten Wachsthumsenergie zum Carcinom heran.

VI. Schluss.

Nachdem wir nunmehr das pathologische Gewebswachsthum unter den verschiedensten Verhältnissen besprochen haben, kommen wir auf den in der Einleitung vorangestellten Satz zurück, dass die Zellen unseres Körpers unter normalen Verhältnissen nur deshalb wenig oder gar nicht wachsen, weil sie durch die Einwirkungen, die sie auf einander ausüben, durch die „Gewebsspannung“ in Schranken gehalten werden, dass sie sich aber zu vermehren beginnen, wenn aus irgend einem Grunde jene Wachsthumshindernisse fortfallen. Wir hatten die Absicht, die Anwendbarkeit dieses Satzes auf die verschiedenartigen pathologischen Wucherungsprocesse zu prüfen und stellen nunmehr das Resultat unserer Untersuchungen in folgenden Sätzen fest.

1. Alle pathologischen, hypertrophirenden, regenerativen, entzündlichen und geschwulstbildenden Wachsthumsvorgänge beruhen auf der Auslösung der den Zellen innewohnenden Wachthumsenergie.
2. Die Auslösung kann auf verschiedene Weise zu Stande kommen.
   a) Sie wird erstens bewirkt durch den als Folge verschiedenster (traumatischer, chemischer, parasitärer) Einwirkungen bedingten Ausfall von Gewebsbestandtheilen und wird so hauptsächlich für die Regeneration von Bedeutung.
   b) Zweitens kommt sie zu Stande durch eine Dehnung der Gewebe und Zellen. In diesem Sinne wirkt die active Hyperämie, welche eine Schwellung der Organe herbeiführt, ihre einzelnen Bestandtheile auseinander drängt, dadurch die gegenseitigen Einflüsse der Zellen vermindert und ihre Wachsthumsfähigkeit zur Geltung kommen lässt. Auf dieser Wirkung der Hyperämie beruht in erster Linie das Zustandekommen

der Hypertrophie, bei der aber auch die Functionserhöhung insofern eine wichtige Rolle spielt, als durch die verstärkte Aufnahme von Secretionsstoffen in die Drüsenepithelien ein Auseinanderrücken der Protoplasmatheile bedingt wird, deren Wachsthum dadurch zur Auslösung gelangt. Die Hyperämie zeigt aber auch ihre Wirksamkeit bei der Regeneration und Entzündung. Bei ersterer stellt sich die als entzündlich zu deutende Blutüberfüllung in der weiteren Umgebung des Defektes ein, bei letzterer ist sie eine niemals fehlende wichtige Erscheinung. Da aber auch bei der Entzündung Defektbildungen gewöhnlich vorhanden sind und da andererseits keine Regeneration ohne Entzündung verläuft, so lassen sich beide Processe nicht scharf von einander trennen. Nur theoretisch kann man sagen, dass die durch den Defekt direkt hervorgerufenen Wucherungen wenigstens theilweise regenerative, die in weiterer Umgebung eintretenden aber als die Folge der Hyperämie anzusehen sind.

c) Bei der Geschwulstbildung erklärt sich die Auslösung der Wachsthumsenergie aus einer ohne nennenswerthe Unterbrechung der Ernährung vor sich gehende dauernde Trennung von Gewebstheilen und Zellen aus dem organischen Zusammenhang. Je nachdem dieselbe partiell oder total ist, ganze Abschnitte oder nur einzelne Zellen umfasst, bilden sich die verschiedenen rasch und langsamer wachsenden, complicirter oder einfacher gebauten, typischen oder atypischen Tumoren. Die Abtrennung erfolgt mit geringen Ausnahmen durch Wachsthumsvorgänge, bei denen ein Gewebe Theile des andern umwächst. Der Vorgang kann im intrauterinen und extrauterinen Leben eintreten. Während des letzteren bildet sich das Carcinom dadurch, dass wucherndes Bindegewebe Epithelzellen aus dem Zusammenhang trennt und so ihre Vermehrungsfähigkeit auslöst.

Universitäts-Buchdruckerei von Carl Georgi in Bonn.