

(Aus dem Laboratorium des „Antoni van Leeuwenhoekhuis“ des Vereins „Het Nederlandsche Kankerinstituut“ in Amsterdam.)

Über die Histogenese des Teerkrebses.

Von

Dr. H. T. Deelman,
Direktor des Laboratoriums.

Mit 43 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Mai 1922.)

Soweit mir bekannt, erschienen im Laufe des Jahres 1921 von seiten der folgenden Untersucher Mitteilungen über das Teercarcinom: *Fibiger*¹⁾, (— wobei auch die Versuche mit seinem Mitarbeiter *Bang* vermeldet sind —) *Bloch* und *Dreyfuß*²⁾, *Bierich* und *Moeller*³⁾, *Murray* und *Woglom*⁴⁾, *Teutschländer*⁵⁾, *Lipschütz*⁶⁾, *Roussy*⁷⁾ und mir selbst⁸⁾. Alle diese Untersuchungen bringen in erster Linie Beschreibungen des vollständig ausgewachsenen Teercarcinoms, während mehr speziell die Untersuchungen *Blochs* und *Dreyfuß* auf ein Studium derjenigen Stoffe aus dem Teergemische eingehen, die für das Krebswachstum in Betracht kommen. Es steht also ohne weiteres wohl fest, daß wir in dieser Untersuchungsweise ein ausgezeichnetes Hilfsmittel für das Krebsstudium besitzen. Wenn man einmal den auswachsenden Krebsprozeß auf der Haut des Versuchstieres hervorgerufen hat, ist die erste Frage, die man als Untersucher stellt, wie alle diese Veränderungen im Laufe der fortgesetzten Behandlung zustande gebracht werden. — Auf welche Weise entsteht das jüngste Carcinom? — In größeren Zügen skizziert handelt es sich um nachstehende Veränderungen: Die Haut der Versuchstiere wird längere Zeit hindurch der Einwirkung von Teer ausgesetzt. Im Verlaufe dieser Behandlung entsteht das bösartige Wachstum, nachdem wir in einem früheren Stadium schon kleine papillomenartige Geschwülstchen, kleine Erhebungen auf der Haut usw. entstehen sehen haben. Über den ersten Anfang des Krebswachstums waren aber noch eingehendere Versuche anzustellen. Zugleich mit diesen erhob sich aber eine andere Frage: Wie lange man den Teerreiz anwenden mußte, um Krebs zu erzeugen? Es könnte sehr wohl möglich sein, daß das Krebswachstum — das unbegrenzte Gewebewachstum — schon mit den ersten Teerbepinselungen einen Anfang nimmt. Wenn dies so wäre, würde es wahrscheinlich sein, daß auch eine viel kürzere Teerbehandlung

ausreichte, was wieder darum von Vorteil wäre, weil sich zeigt, daß im weiteren Verlaufe der Teerbehandlung bei den Versuchstieren eine relativ große Sterblichkeit auftritt, die der vergiftenden Wirkung des Teeres zugeschrieben werden muß (u. a. Nierenerkrankung).

Mit diesen und ähnlichen Fragen will sich die vorliegende Studie beschäftigen.

Beginnen wir mit einer Beschreibung der makroskopisch sichtbaren Veränderungen. Bezüglich der angewandten Technik sei nach meiner Mitteilung in der Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. XVIII verwiesen, wovon wir hier nur kurz memorieren wollen, daß wir als Versuchstiere weiße Mäuse benutzten und als Teer Gasteer aus den Amsterdamer Gasfabriken. Nach einer Teerbehandlung von zehn bis elf Wochen Dauer sieht man die ersten Veränderungen an den beteereten Stellen, dem vorher kahlrasierten*) Mäuserücken, erscheinen. Es stellen sich kleine kuppelförmige Erhebungen ein, die sich als runde, scharfbegrenzte Verdickungen der Oberhaut repräsentieren. Wenn man diese Untersuchungen an größeren Serien von Mäusen vornimmt, kann man im Verlaufe der Untersuchung, wie ich beobachtete, folgendes konstatieren:

Aus anderen Versuchen hatte sich mir schon gezeigt, daß die Fortsetzung der Teerbepinselung, nachdem die ersten makroskopisch sichtbaren Veränderungen auftreten, für das Entstehen von Krebs *nicht* erforderlich ist, wenn man auch damit fortfahren kann, in der Annahme, dadurch ein schnelleres Entstehen von Krebs herbeizuführen. (Siehe S. 160.) So will ich denn zunächst beschreiben, was ich bei einer Reihe von Mäusen bemerkte, deren „rasierte“ Rückenhaut ich Wochen hindurch mit Teer bepinselste, bis die vorgenannten kleinen, kuppelförmigen Erhebungen erschienen. Was die Zahl dieser Gebilde betrifft, zeigen sich erhebliche Abweichungen. Bei einer Maus zeigen sich drei bis vier Fleckchen, bei einer anderen 15—20. Indessen gehören so hohe Zahlen zu den Ausnahmen. Immerhin zeigen sich numerisch große Unterschiede, obwohl jede Maus, die man solange mit Teer bepinselt hat, diese Gebilde bekommt. Nach Auftreten der ersten Flecke wird nun das Teeren eingestellt. Dann läßt sich eine weitere Erscheinung konstatieren: Es stellt sich nämlich jetzt heraus, daß kein einziges dieser Gebilde wieder verschwindet; was einmal entstanden ist, bleibt bestehen**). Nunmehr entstehen aus einer Anzahl dieser Fleckchen kleine Erhebungen. Erst sind es Halbkügelchen, die sich immer mehr der Kugelform nähern, an der schließlich nur noch ein kleines Segment fehlt, das sich dann als ein Stielchen repräsentiert. Wir sehen also aus einem Teile der Fleckchen deutlich gestielte Geschwülstchen entstehen. Die Oberfläche

*) Für das „Rasieren“ gebrauchten wir Depilatorium-Beyersdorff, Hamburg.

***) Eventuell „traumatische“ Verschwindungen nicht mitgerechnet.

derselben ist meistens körnig rauh (hornartig); ihre Farbe wechselt von Grau mit viel weißem Einschlage bis Rot, was mit dem wechselnden Blutreichtum des Stromas und der Dicke der Hornschicht zusammenhängt. Wir können diese Geschwülstchen Papillome nennen, und gleich wird sich zeigen, daß sie auf Grund der mikroskopischen Untersuchung diesen Namen auch verdienen.

Bei einer Anzahl anderer kleiner Fleckchen findet ein anderer Vorgang statt. Aus ihnen erwachsen nämlich keine prominierenden Geschwülste, sondern sie weisen zentral eine kleine Einsenkung auf, deren unmittelbare Umgebung körnig rauh wird. Mit dieser Einsenkung beginnt ein Zerfall von Gewebe; es entsteht ein Grübchen inmitten der Erhebung. Während der Prozeß eine immer größere Ausdehnung annimmt, sehen wir hier ein typisches Geschwür entstehen, bei dem auch die wallförmige Umgrenzung nicht fehlt und das wir makroskopisch gleich als ein charakteristisches Krebsgeschwür erkennen. Die Ränder dieses Geschwüres sind etwas erhaben; der Boden ist schmutzig-nekrotisch, kurz, auch mikroskopisch zeigt sich, daß hier ein typisches *Ulcus carcinomatosum* entstanden ist.

Wir sehen also aus kleinen Hautverdickungen zwei Arten Gebilde entstehen und zwar aus einigen Verdickungen Papillome und aus anderen immer größer werdende Geschwüre, die sich als Krebsgeschwüre erweisen. Indessen zeigte sich makroskopisch noch ein Weiteres. Es stellte sich nämlich auch heraus, daß die wachsenden Papillome — wenigstens ein Teil derselben — eines Tages abfallen konnten und daß an dieser Stelle eine kleine Wunde, ein Epitheldefekt, übrigblieb. Diese kleine Wunde heilte nicht, sondern blieb offen und wurde sogar allmählich größer; sie machte den Eindruck eines stets größer werdenden Geschwüres. Auch hier bildete sich ein Gewebewall um dieses Geschwür und war somit ein stets größer werdendes *Ulcus carcinomatosum* entstanden. Ich sah also aus völlig ausgewachsenen Papillomen Krebsgeschwüre hervorgehen. Es zeigte sich nun bei meinen Experimenten, daß die Größe des einzelnen Papilloms in keinem Zusammenhang zu seiner ferneren Entwicklung stand; bald sah ich kleine Papillome verschwinden und an deren Stelle ein Krebsgeschwür erscheinen, bald viel größere Papillome abfallen und an derselben Stelle ein Krebsgeschwür treten.

Zusammenfassend sah ich also im Anfang kleine prominierende Hautverdickungen, die nach einer zehn- bis elfwöchigen Teerbepinselung entstanden waren, zu stets größer werdenden Krebsgeschwüren auswachsen und daneben andere, die zu Papillomen auswuchsen. Letztere fielen früher oder später ab. Dann entstand ein Epitheldefekt, welcher nicht genes und aus dem ein wachsendes *Ulcus carcinomatosum* entstand. Ich könnte also auch sagen, daß ich direkt — primär — Krebsgeschwüre entstehen

sah und im zweiten Falle auch — sekundär — in Anschluß an ein papillomatöses Wachstum Krebsgeschwüre erscheinen sah.

Auf den ersten Blick schienen diese Vorgänge ziemlich kompliziert. Ich habe denn auch nicht unterlassen, durch eingehende Beobachtung an der lebenden Maus — mit Photographie und Zeichenstift — diese Vorgänge genau festzustellen. Um so mehr war ich gespannt auf die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung, die in dem vorliegenden Artikel niedergelegt sind. Für die makroskopischen Veränderungen verweise ich auf einige Figuren in meinem schon oben erwähnten vorigen Artikel, wo man die darauf bezüglichen Data näher angegeben findet. (Siehe dort Fig. 23 und Seite 279.)

Die Fragen: Wie entsteht das Carcinom? Welche sind die eventuellen Veränderungen, die wir Präcarcinom nennen müßten und wie wächst das Ganze zu den großen Carcinomen aus, die wir im ferneren Verlaufe kennen, können, strikt genommen, nicht durch eine Untersuchungsweise gelöst werden, die sich ausschließlich auf das Bearbeiten toten Materials beschränkt. Wenn wir uns denn auch auf einen einzelnen oder ein paar Fälle beschränken, würden wir dieses Material wohl in einer morphologischen Bearbeitung völlig erschöpfen können; aber wir erhielten damit keinen Eindruck von den Lebensvorgängen bei den Zellen und Zellkomplexen. Es läßt sich aber wohl ein ergiebiger Weg beschreiten, indem wir statt eines Präparates eine ganze Reihe jener Hautveränderungen untersuchen. Namentlich wenn wir dann dafür sorgen, daß diese ganze Reihe auch schon makroskopisch alle Entwicklungsstadien aufwies, dann läßt sich erwarten, auch mikroskopisch alle Stadien der Entwicklung wiederzufinden. Und wenn dann die untersuchte Reihe nur groß genug gewählt wird, läßt sich erwarten, durch das Studium all derjenigen Veränderungen, die im Wesen einen allmählichen Übergang von der ersten Veränderung bis zur letzten bilden werden, einen Eindruck der in Wirklichkeit stattfindenden Vorgänge zu bekommen. Wenn unser Material mäßig groß ist, können wir uns mit entsprechender Wahrscheinlichkeit über die wirklichen Vorgänge orientieren. Ist das untersuchte Material aber viel größer, dann nähert sich die Wahrscheinlichkeit einer Sicherheit. Derjenige, der seine Untersuchung auf dem weitesten Umfang basiert, erhält auch den zuverlässigsten Eindruck von den Vorgängen der Wirklichkeit. Es handelt sich hier also um das Studium der Übergangsbilder einer allmählichen Veränderung, wodurch uns hier die wirklichen Vorgänge deutlich gemacht werden müssen.

Für den „mikroskopischen“ Teil meiner Studie habe ich eine neue Serie von Mäusen gewählt, insgesamt 24 ausgewachsene Tiere. Diese 24 Mäuse habe ich geteert, die einen 12 mit Teer aus der Amsterdamer Ostergasfabrik, die anderen 12 mit Teer aus der Kokszeche in Heerlen

(Holland). Diese beiden Teersorten kennzeichnen sich als der sog. Horizontalretortenteer oder Gasteer (der älteren Herstellungsweise). Frühere Untersuchungen hatten mich schon gelehrt, daß beide Teersorten bezüglich ihrer Wirkung auf die lebende Haut vollkommen gleichwertig waren. Die ganze Serie von Mäusen wurde nun vom 1. Juli 1921 bis 7. Sept. 1921 regelmäßig dreimal wöchentlich mit der betreffenden Teersorte behandelt, in der Weise, wie ich dies in unserem vorigen Artikel s. Z. beschrieb (Depilatoriumbehandlung, Teerbepinselung, Mäuse in Strohhäcksel). Am 7. 9. 21 zeigten die Mäuse die ersten deutlichen Veränderungen auf der Haut. Das Teeren wurde nun eingestellt und die Mäuse wurden noch drei weitere Wochen (bis zum 27. Sept.) in gewöhnlicher Weise in den Glashäfen versorgt, aber nicht mehr mit Teer bepinselt. In dieser Zeit verschwanden alle Reste des Teeres, während verschiedene Veränderungen an den Mäusehäuten zu beobachten waren. Es traten kleine Papillome, kleine Verdickungen der Oberhaut, mehr oder weniger gewölbte Erhebungen und ulcerierende Prozesse auf. Die Farbe aller dieser Gebilde war untereinander sehr verschieden; sie wechselte von grauweiß bis rot; der Konsistenz nach waren sowohl festere als weichere vorhanden; der Form nach waren einige mehr gestielt, andere stellten Hügelchen mit breiter Basis dar. An genanntem Datum (27. Sept.) lebten von den ursprünglichen 24 Mäusen noch 18. Am 27. 9. wurden diese gleichzeitig getötet. Die Rückenhaut wurde lospräpariert und sofort in 10proz. Formalin fixiert, nachdem sie erst sorgfältig auf ein Wachstäfelchen ausgespannt war.

Das im fernerem Verlaufe meiner Untersuchung eingeschlagene Verfahren bestand nun darin, daß aus diesen Häuten, nachdem sie völlig durchfixiert waren, alle makroskopischen Veränderungen mit ihrer unmittelbaren Umgebung herausgeschnitten wurden. Diese Fleckchen wurden in Celloidin eingeschlossen und vollständig in Serien geschnitten, gefärbt und mikroskopisiert. (Dieser Serie wurde noch Maus G hinzugefügt, die auch mit Gasteer aus der Ostergasfabrik behandelt wurde und noch drei Monate nach der letzten Teerbepinselung am Leben blieb, nachdem ich die ersten Veränderungen bei dieser Maus entstehen sah. Bei ihr hatte ich sehr schön feststellen können, wie Papillome wuchsen, wie sie abfielen und an deren Stelle ein stets wachsendes Ulcus carcinomatosum übrigblieb.)

Insgesamt wurden aus den Mäusehäuten nach Fixierung 58 Hautprozesse herausgeschnitten. Hinzu kommen noch vier pathologische Prozesse von Maus G. Die ganze Untersuchung erstreckt sich also auf den mikroskopischen Bau dieser 62 Hautveränderungen, die ich bei Mäusen in einem jungen Stadium der Teerbehandlung erzielt hatte. Ich habe diese Fälle gruppiert nach dem mikroskopischen Bau. Nach der Beschreibung der einzelnen Fälle werde ich diese Gruppierung noch eingehender erläutern.

Gruppe I.

In dieser Gruppe habe ich alle diejenigen Hautveränderungen vereinigt, bei denen es sich um eine gutartige und lokale Wucherung des Epithels oder seiner Derivate (Haarsäckchenepithel, Talgdrüsenzellen) handelte. Mit den mir zu Dienste stehenden Mitteln kann ich diese Epithelveränderung auf Grund ihrer Struktur nicht anders als ein gutartiges Wachstum bezeichnen. Meistens hatte ich es hier mit einem papillomatösen Wachstum zu tun. Ich traf dieses in sehr jungem und in schon etwas weiter ausgewachsenem Stadium an. Bei dieser Gruppe habe ich noch eine kleine Untergruppe abgesondert. Auch in der letzteren beachtete ich dieselben Erscheinungen wie in der Hauptgruppe; nur hatte ich hier den Eindruck — und zwar auf Grund von bei jedem Einzelfall erwähnten Erscheinungen —, daß stellenweise in jenem Zellenwachstum Partien von Zellen vorhanden waren, die noch wieder schneller wachsen — also sich durch Teilung vermehren — als die übrigen Partien des wachsenden Papilloms. Es liegen also Anweisungen vor, daß die Wachstumsverhältnisse in solch einem wachsenden Papillom nicht überall gleich sind, sondern daß neben schnellwachsenden Partien von Zellen, Gebiete vorkommen, wo das Wachstum wieder schneller vor sich geht. Auch in den Epithelherden, die von Haarsäckchen und Talgdrüsenzellen ausgehen, finden sich solche Herde von schnellerem Wachstum.

Ich gehe nunmehr zu der Beschreibung der Fälle der ersten Gruppe — die wieder in rein papillomatöses Wachstum, Haarsäckchenhypertrophie und Talgdrüsenhypertrophie zerfällt — und der zugehörigen Untergruppe über.

Gruppe I A: Rein papillomatöses Wachstum.

Maus 225, Stückchen A: Hier ist eine kleine gestielte Geschwulst entstanden. Im Gebiete derselben ist die Hornproduktion sehr groß. Das Stroma zeigt eine starke Hyperämie, die am stärksten in den Gipfeln der Stromapapillen auftritt, welche man zwischen dem Epithel bemerkt. Nirgends findet sich Zellatypie; die Epithelzellenstrukturen sind überall normal; die Zellen und Kerne sind überall gleich groß. Der Stiel ist nur schmal; der Bindegewebskern in dem Stiel ist noch schmaler als man makroskopisch vermuten sollte, indem dicke Epithelschichten darauf liegen [Abb. 1*].



Abb. 1. Papilloma Maus 225, Stückchen A. Vergrößerung: 14×. Horn: schwarz. M: Hautmuseulus.

Maus 229, Stückchen C: Eine stark gewölbte kleine Geschwulst. Am Gipfel besteht eine starke Verhornung. Dieses verhornende Gebiet setzt sich als ein abgerundeter Hornpfropf in der Mitte der Geschwulst fort. Das Stroma ist sehr stark hyperämisch. Starkes Gefäßwachstum, keine

*) Alle Zeichnungen sind mit dem Abbesehen Zeichenapparat hergestellt.

Atypie der Epithelzellen. Das Bild hat überall einen sehr ruhigen Charakter (Abb. 2).

Maus 296, Stückchen A: Eine recht kleine Geschwulst, die sich als ein Halbkügelchen auf der Oberfläche erhebt. Mikroskopisch erweist es sich als ein gutartiges Papillom. Überall ist das Epithel charakteristisch; keine ungleich großen oder ungleich gefärbten Zellen. Die in die Geschwulst von unten her eindringenden Bindegewebspapillen sind in den Gipfeln sehr hyperämisch. Das Ganze macht den Eindruck ruhiger Papillome ohne Erscheinungen, die auf eine Zellenatypie weisen (Abb. 3).



Abb. 2. Papilloma Maus 299. Stückchen C. Vergrößerung 12 \times . Horn: schwarz. Gefäße: punktiert. M: Hautmusculus.



Abb. 3. Papilloma Maus 296. Stückchen A. Vergrößerung 25 \times . Horn: schwarz. Hasiert: Haarsäckchendurchschnitte.

Maus 297, Stückchen C: Eine kleine konische Geschwulst.

Sie charakterisiert sich als ein kleines Hügelchen von Bindegewebe mit vielen weiten, blutgefüllten Gefäßen, das mit Epithel bekleidet ist. In den basalen Epithelschichten sind viele Kernteilungen vorhanden. Das Epithel sieht überall typisch aus und zeigt nirgends ungleiche Färbbarkeit oder ungleich große Zellen.

Maus G, Stückchen B (eine kleine gestielte Geschwulst, die zur Hälfte in die Abb. 4 eingezeichnet ist): Sie kennzeichnet sich durch eine maximale Hornproduktion. Es hat sich eine große runde Mulde von Horn gebildet, die von einem recht schmalen Streifen Epithel umgeben und ganz mit Hornstoff gefüllt ist. In dem Stiele verlaufen die ernährenden Gefäße. An einigen Stellen dringt eine Bindegewebspapille in die eigentliche Geschwulst ein. Übrigens zeigt sich das Bild ruhigen und typischen Epithels, ohne ungleich große oder ungleich gefärbte Zellen.

Maus G, Stückchen C: Dieses ist genau dem Stückchen B gleich. Die Hornproduktion ist auch hier maximal. Die kleine Geschwulst ist schön gestielt. Die Hornmassen sind überall bekleidet mit Streifen lebenden Epithels. Letzteres ist überall typisch mit einer schönen Anordnung der äußeren (basalen) Zellen.

Maus 293, Stückchen A: Eine gestielte kleine Geschwulst. Der „Stiel“ ist so dünn, daß das Stroma desselben in keinem Schnitt deutlich erkennbar ist (Abb. 5). Das Stroma ist sehr hyperämisch. Die Gefäße im Stroma sind — namentlich an der Oberseite — so mit Blut überfüllt, daß das Blut koaguliert ist und man keine Abgrenzung der einzelnen roten Blutkörperchen mehr sieht. Hier ist deutlich Absterben der Gefäßwandzellen zu sehen. Meines Erachtens ist hier infolge der Wachstumsverhältnisse im Stiel Stauung aufgetreten, wodurch Gefäße gedrückt werden. Die Venen werden dann eher



Abb. 4. Maus G. Stückchen B. Vergrößerung 11 \times . Horn: schwarz.: Grenze Bindegewebe-Fettgewebe. M: Musculus.

leiden als die Arterien und starke Stauung wird die Folge sein. Es ist auch sonderbar, daß in der oberen Hälfte der Geschwulst — im Gebiete der gestauten Stromagefäße — keine



Abb. 5. Maus 293, Stückchen A. Horn: schwarz. +: Kernteilungen. G: Gefäße im Stroma. Vergrößerung: 35×.

einzigste Kernteilungsfigur zu finden ist, während dies in den mehr basalen Zellschichten wohl der Fall ist, und es sogar Gebiete gibt, wo zahlreiche Zellteilungsfiguren vorkommen (siehe Abbildung). Übrigens wieder das ruhige Bild eines gestielten Papilloms; keine Zellatypien. Zentral hat sich eine große Hornpartie entwickelt, die nach rechts mit dem bedeckenden Horn zusammenhängt (Abb. 5).

! Maus 293, Stückchen D: Ein in der Breite sich ausdehnender Geschwulstprozeß, der sich scharf von der umgebenden Haut abhebt. Das Epithel ist überall stark am Wuchern und macht deutlich den Eindruck, in Falten hochgehoben zu sein. In der Mitte

findet sich ein muldenförmiges Horngebiet, um welches herum das Epithel gefaltet ist und wo wir in den basalen Zellschichten viele Kernteilungsfiguren antreffen. Nach links sehen wir kleinere Herde von Hornproduktion. Ein Tiefenwachstum fehlt. Das mitgewucherte Bindegewebe ist örtlich sehr hyperämisch und überall sehr gefäßreich.



Abb. 6. Maus 225, Stückchen B. Lokale Haarsäckchenhypertrophie. A: Erweiterter Haarsack. B: Idem, mit noch unverändertem Teil des Haarsackes im Unterhautgewebe. G: Grenze Unterhautbindegewebe und Fettgewebe. M: Musculus. Schwarz: Horn. Punkte: Kernteilungen. Punktirt: Gefäße. Vergrößerung: 22×.

Gruppe I B. Haarsäckchenhypertrophien.

Maus 225, Stückchen B: Das mikroskopische Bild dieser kleinen Erhebung, namentlich die Serienuntersuchung, zeigt uns, daß eine Vermehrung des Epithels besteht, die wir uns als ein Zellenwachstum von einigen zusammen-

liegenden Haarsäckchen denken müssen. Auch hier werden zahlreiche Epithelkolben gebildet und in den tieferen Teilen dieser Epithelkolben wird dann noch zuweilen ein unveränderter Teil des Haarsäckchens angetroffen, der sich nicht an dem Wachstum beteiligt hat. Unten an dem Epithelkölbchen hängt also hier und da noch ein Stückchen von dem unveränderten Haarsäckchen. Die zwischen den Epithelkölbchen liegenden Stromastreifen sind nur sehr schmal und sehr gefäßreich. Das Epithel ist überall typisch; in den basalen Schichten enthält es sehr viel Kern-
 teilungsfiguren. Wir sind geneigt, in dem ganzen Zellenprodukt ein lokales Wachstum zu sehen, das von einer kleinen Gruppe dicht beieinander liegender Haarsäckchen ausgeht. Ebensovienig wie in den vorigen Fällen dürfen wir hier von einem Tiefenwachstum sprechen, sondern vielmehr von einem Wachstum nach oben, einem Wachstum nach außen. Das ursprüngliche Niveau der Zellpartien des noch nicht veränderten Epithels wird auch in diesem Wachstum nicht überschritten. In Abb. 6

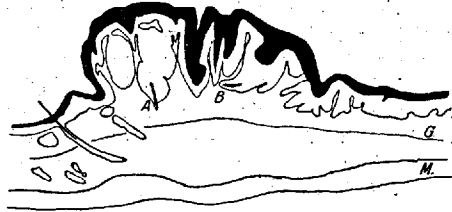


Abb. 7. Maus 227, Stückchen E, I. Vergrößerung 15 \times . Lokale Haarsäckchenhypertrophie. Bei A und B noch Reste des Haares im hypertrophischem Haarsäckchengewebe. Schwarz: Horn. G: Grenze Unterhautbindegewebe-Fettgewebe. M: Musculus.

sieht man bei A ein erweitertes Haarsäckchen, bei B idem mit einem unveränderten Teil des Haarsäckchens im Unterhautgewebe. Der ganze Prozeß präsentiert sich makroskopisch als eine scharf erhabene Epithelwucherung.

Maus 227, Stückchen E (Höckerchen I): Es ist ein plattes Epithelhügelchen, das sich mikroskopisch deutlich aus Epithelkölbchen aufgebaut erweist, von denen man annehmen muß, daß sie von gewucherten Haarsäckchen ausgegangen sind (Abb. 7). Auch hier erkennt man noch sehr deutlich die Reste der Haarsäckchenteile, die sich nicht an der Wucherung beteiligt haben, am unteren Ende der Epithelzellenkolben (bei A und B). Nirgends findet sich Zellenatypie. Die Zellen färben sich alle regelmäßig und sind auch regelmäßig nebeneinander gelagert wie im gewöhnlichen Epithel. In den basalen Zellschichten findet man überall viel Kernteilungsfiguren. Auch in diesem Falle ist nirgends das Niveau des basalen Epithels von dem normalen Epithel überschritten, wie wir leicht aus den anschließenden Epithelschichten folgern können. Tiefenwachstum und Atypie fehlen hier völlig.



Abb. 8. Maus 224, Stückchen C (rechts). Hypertrophische Haarsäcke. Häsiert: Talgdrüsenreste. G: Grenze Bindegewebe-Fettgewebe. Vergrößerung 24 \times . Horn: schwarz.

Maus 224, Stückchen C (Höckerchen R): Ein fast völlig dreieckiges Hügelchen auf der Haut, das zu einem großen Teile aus „hypertrophischen“ Haarsäckchen aufgebaut ist. An einigen Stellen sehen wir noch deutlich die zugehörigen Talgdrüsenzellenkomplexe, die auch vergrößert sind (häsiert in der Abb. 8). Alle aufbauenden Zellkomplexe sehen sehr regelmäßig aus. Die basalen Zellschichten sind überall intakt; keine Atypie, keine ungleiche Größe oder ungleiche Färbung der Zellen. Auch hier ist von einem atypischen Tiefenwachstum keine Rede.

Maus 231, Stückchen A: Mikroskopisch stellt sich das Gebilde als eine sehr flache Erhebung dar. Die Serienuntersuchung lehrt, daß hier eine sehr große Vermehrung von Epithel besteht, die sich eigentlich mehr subepithelial als supraepithelial erstreckt, wenn auch dieser subepitheliale Herd eine Hervorwölbung bewirkt, mitbegünstigt durch eine starke Hornproduktion der an der Obenseite liegenden Epithelzellen. Die Randgebiete dieses Zellenherdes zeigen ein etwas anderes Bild als die durch das Zentrum gelegten Schnitte. Die mehr durch den äußeren Umriß geführten Schnitte lassen deutlich Epithelzellenkolben erkennen, an deren unterem Ende sich noch Haarsäckchen finden. Mit anderen Worten, wir haben in diesen Randgebieten mit einem Epithelwachstum zu tun, das von einer Wucherung von Teilen von Haarsäckchen ausgeht. Die mehr zentralen Schnitte zeigen keine deutlich hypertrophischen Haarsäckchen, wohl aber Epithelzellenkomplexe ohne oder mit sehr wenig Stroma voneinander abgegrenzt — vielleicht hier und da noch ein sehr vereinzeltes Fäserchen —, die auf Grund ihrer gewölbten Begrenzung noch ihre Herkunft aus gewucherten und zusammengewachsenen Haarsäckchen erkennen lassen. (Die zentralen Partien, die älteren, sind durch Zusammenwachsen der

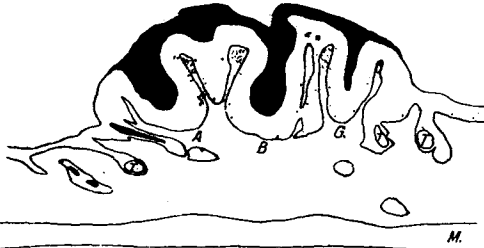


Abb. 9. Maus 233, Stückchen A, 1. Horn: schwarz. Punkte: Kernteilungen. T: Talgdrüsen. A, B und C: hypertrophische Haarsäcke. Gefäße in Bindegewebe papillen: punktiert. M: Musculus. Vergrößerung: 50x.

Gebilde entstanden, die wir an dem peripheren Umriß noch als lose liegende, hypertrophische Haarsäckchen erkennen.) So hat sich hier ein Zellenherd gebildet, der sich hauptsächlich subepithelial erstreckt und in seinem Zentrum aus gewucherten und verwachsenen Haarsäckchen aufgebaut ist, während sich an seinem äußeren Umriß noch mehr lose liegende Haarsäckchen vorfinden. Übrigens können wir hier *nicht* von einem atypischen Zellenwachstum sprechen; die Zellen sind sehr typische Plattenzellen, gleichgroß, gleichgefärbt. Die Anzahl Kernteilungsfiguren in den basalen Zellschichten ist nicht sehr groß.

Maus 233, Stückchen A (Höckerchen 1): Eine flache Erhebung, die sich bei mikroskopischer Untersuchung aus ein paar tiefen Epithelausbuchtungen aufgebaut erweist, die als Mulden aus Horngewebe mit Epithel umgeben sind. Das Ganze sieht wie drei stark vergrößerte und gerade noch zu erkennende nebeneinander gelegene Haarsäckchendurchschnitte aus. Die aufbauenden Epithelzellen sind sehr typisch. Es hängt noch ein Rest eines Haarsackes unten an dem epithelmuldenförmigen Produkt, das aus dem oberen Ende des Haarsackes entstanden ist (nicht im Schnitte der Abb. 9). Es sind viele Kernteilungsfiguren vorhanden, namentlich an der basalen Seite des Wachstums. Die Haarsäckchenquerschnitte in der unmittelbaren Umgebung dieses Wachstumsproduktes sind deutlich hypertrophisch, doch längst nicht in dem Maße wie die 3 Durchschnitte, welche die Hauptform der Geschwulst darstellen.

Gruppe I C: Talgdrüsenhypertrophie.

Maus 227, Stückchen E: Eine gewölbte Geschwulst, die aus einer intakten, durch Vermehrung der Zellen etwas verdickten Epithelschicht besteht. Das Epithel wird gleichsam emporgehoben durch ein Herdchen abgerundeter klarer Zellenkomplexe, die sich direkt als Talgdrüsenzellen kennzeichnen. Eines dieser Herdchen zeigt in seinem Zentrum einen offenen Zusammenhang mit der Außenwelt. Dieser

Herd von Talgdrüsenzellen überschreitet nicht das Niveau der normalen Epithelgrenze. Es ist keine Entzündung, keine Atypie vorhanden (Abb. 10).

Gruppe I zerfiel bis soweit also in drei Untergruppen:

1. Rein papillomatöses Wachstum,
2. Haarsäckchenwachstum,
3. Talgdrüsenwachstum.

In allen diesen Fällen hatten wir es mit einer Vermehrung — einem lokalen Wachstum — von Epithelzellen zu tun. Diese Zellen sind nicht atypisch; sie färben sich als gewöhnliche normale Epithelzellen und zeigen in den Wachstumsgebieten meistens viele Kernteilungsfiguren. Das Tiefenwachstum fehlt. Die einzige Veränderung, durch welche sich die aufbauenden Zellen dieser Wachstumsprozesse von normalen Zellen des Epithels unterscheiden, besteht darin, daß in der

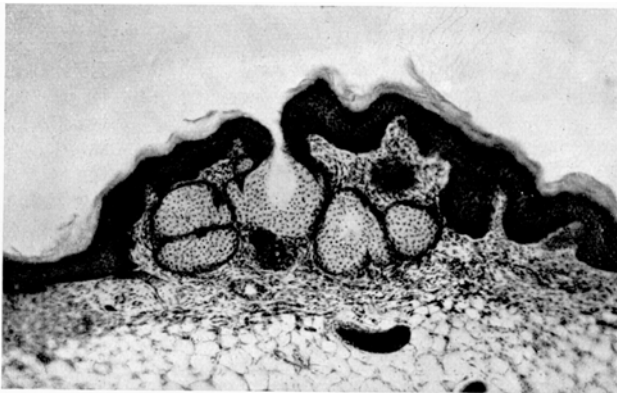


Abb. 10. Maus 227, Stückchen E. Lokale Talgdrüsenhypertrophie. Vergrößerung 52 \times .

Regel die ersteren Zellen *größer* sind als diejenigen des anschließenden nicht gewucherten Epithels. (In vorstehenden Beschreibungen haben wir dies nicht jedesmal erwähnt, um an dieser Stelle [S. 165] speziell die Aufmerksamkeit hierauf zu lenken.) Sowohl der Kern als auch das Protoplasma ist deutlich vergrößert. Außer dieser beträchtlicheren Größe dieser Zellen bemerken wir auch, daß sich diese Zellgebiete heller färben als das umgebende, nicht wuchernde Epithel.

Man könnte dazu kommen, in dem papillomatösen Wachstum ein lokales, vom Deckepithel ausgehendes Zellenwachstum zu sehen; das Haarsäckchenwachstum geht von den Zellen der Haarsäckchen, und das Talgdrüsenwachstum von den Talgdrüsenzellen aus. So finden wir also, daß das Deckepithel und seine Derivate — Haarsäckchenzellen und Talgdrüsenzellen — jedes für sich, unter Einfluß der Teerpinselung

ein lokales Zellenwachstum herbeiführen können. Dieses Zellenwachstum baut sich aus typischen Zellen auf, die keine Atypie veranlassen und kein Tiefenwachstum zeigen. Kurz, dieses lokale Zellenwachstum schließt jeden Gedanken an eine maligne Wucherung aus. —

Gruppe I. Untergruppe: Papillomatöses Wachstum mit Herden von schnellerem Wachstum (eventuell Haarsäckchenhypertrophie mit Herden von schnellerem Wachstum).

Maus 232, Stückchen links (Abb. 11): Hier findet sich eine scharf begrenzte und halbkugelig erhabene kleine Geschwulst, die sich mikroskopisch wie das bekannte Papillombild aufgebaut erweist. In und unter den Randgebieten sehen wir viele Haarsäckchendurchschnitte zusammengedrängt. Zwischen den Linien *A* und *B* ist die Anzahl Kernteilungsfiguren in den basalen Zellschichten sehr vergrößert; die Epithelzellen sind groß und hellgefärbt, viel heller als in den übrigen Partien



Abb. 11. Maus 232, Stückchen L. Vergrößerung: 25 \times . Horn: schwarz. Wachstumszentrum zwischen den Linien *A* und *B*. Bei *C* abgeschnürte Papille, der nekrotische Rest liegt im Horn. (Häsiert in der Abbildung.) Bei *D* neue Abschnürung im Gange. Häsiert: nekrotische Papillenreste im Horn. Gefäße im Unterhautgewebe: punktierten Linien. Haarsäckchendurchschnitte im Unterewebe mit \circ .

des Wachstums. Namentlich die Anzahl Kernteilungsfiguren ist in diesen Gebieten viele Male größer als in den angrenzenden Epithelgebieten. Es ist nun sehr charakteristisch, daß wir in den Horngebieten sehr deutlich die Reste von völlig nekrotisch gewordenen

Bindegewebspapillen, die gefäßführend waren, wiederfinden (häsiert in Abb. 11). Diese Papillen sind offenbar durch das stark wuchernde Epithel von den tieferen

Teilen der Papille abgeschnürt; sie liegen nunmehr ganz inmitten des Horngebildes und sterben ab. (Abschnürung bei *C* in der Abb. 11). Die starke Gefäßstauung in den Bindegewebspapillen ist auch hier in den angrenzenden Papillen zu konstatieren, und sie ist uns der Beweis, daß das Epithel hier auf die basalen Gebiete der Papille drückt. In diesem Falle ist das lokale Wachstum dieser heller gefärbten Zellschicht nun offenbar so stark gewesen, daß es zu einer kompletten Abschnürung von Bindegewebspapillen gekommen ist (Serienuntersuchung!). Bei *D* beginnt eine neue Abschnürung einer Papille (Richtung der Pfeile). Übrigens halten wir es für wahrscheinlich, daß auch diese ganze Wucherung durch Wachstum von Haarsäckchen entstanden ist. Die Form der Epithelzellenkomplexe, die Haarsäckchenreste, sind hierfür die Beweise.

Hier findet sich also im Gebiete der Haarsäckchenhypertrophie ein Gebiet von heller gefärbten großen Zellen, mit sehr vielen Kernteilungsfiguren, mit Erscheinungen starken Wachstums, wie wir dies direkt aus dem Abschnüren der in diesem Gebiete liegenden Bindegewebspapillen „ablesen“. Und gerade auch in diesem Gebiet sehen wir die Gefäße im Stroma sehr reich entwickelt. Sie sind mit Blut überfüllt.



Abb. 12. Maus 293, Stückchen B. Vergrößerung; 20×. Punkte: Kernteilungen. Schwarz: Horn. Bei A zusammengeschobene Haarsackdurchschnitte. Die umrahmte Partie ist in Abb. 13 photographisch wiedergegeben.

Maus 293, Stückchen B (Abb. 12 u. 13): Ein deutlich gestieltes Geschwülstchen, das auch mikroskopisch ein sehr schönes papillomatöses Wachstum zeigt. In der Mitte findet sich eine große muldenförmige, mit Epithel bekleidete Höhle. Dieses Epithel ist sehr charakteristisches Plattenepithel, dessen Zellen durch helle Farbe und ihre Größe auffallen. In den anschließenden Epithelgebieten, die das Papillom mit aufbauen, sind die Zellen längst nicht so groß (vgl. die Partie aus Abb. 12, in Abb. 13 mikrophotographisch wiedergegeben). Kleine Bindegewebshügelchen über welchen sich das Epithel wölbt, kommen in großer Anzahl in dem Epithel der muldenförmigen Hornmasse vor. Sie sind so zahlreich, daß lokal die basale Grenzlinie völlig gelappt ist. Es macht den Eindruck, als ob die wachsende Geschwulst die Haarsäckchen, die in diesem Gebiete gelegen waren, weggedrückt hat. Namentlich an der rechten Seite findet sich eine Anhäufung von Haarsäckchendurchschnitten, die nicht gewuchert und wohl passiv aufeinandergedrängt sind (bei A in Abb. 12).

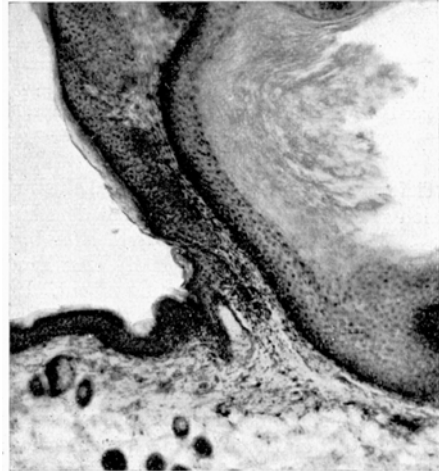


Abb. 13. Die umrahmte Partie aus Abb. 12. Vergrößerung: 52×. Rechts, große Epithelzellen; links, kleine Epithelzellen.

(Wir beobachteten übrigens in vielen Fällen, daß beim Wachstum von Papillomen passive Erscheinungen von Zug und Druck festzustellen sind). Die Anzahl Kernteilungsfiguren ist in dem muldenförmigen Gebiet sehr groß und viel größer als in den lateralen Gebieten. Die Gipfel der Stromapapillen sind sehr hyperämisch, wahrscheinlich auch hier wieder durch Stauung in den basalen Wachstumsgebieten.

Die Gipfel der Geschwulst werden in ihrer Gesamtheit nekrotisch (die Partien über den gestrichelten Linien). Hieran nehmen sowohl die Epithel- als auch die Stromagebiete teil. Überall sind die Zellen typisch, regelmäßig gefärbt und regelmäßig von Größe. Ein Tiefenwachstum fehlt hier völlig. Abgesehen von der Größe der Zellen, welche die zentrale Hornmulde bekleiden, liegen hier keine weiteren Abweichungen der Zellenstruktur vor.

Maus 233, Höckerchen R (Abb. 14): Eine scharf prominierende Geschwulst, die mit breiter Basis auf der Unterlage haftet. Das Epithelzellenwachstum ist sehr stark, so daß die Bindegewebspapillen von enorm dicken Epithelschichten bedeckt werden. Auch hier sind im Epithel hier und da Haarsäckchendurchschnitte zu finden, was auf die Vermutung führt, daß dieses Gebilde durch Zellenwachstum von den Haarsäckchen aus entstanden ist. Ziemlich in der Mitte ist ein sehr starkes Wachstum von Epithelzellen zu beobachten, die durch ihre Neigung zum Verhornen Anlaß zu einem großen Epithelherd mit einem zentralen Hornpfropf gegeben haben. Die Zellen in diesem Gebiete sind hell gefärbt; sie sind größer und zeigen in ihren basalen Gebieten sehr viele Kernteilungsfiguren, die überall regel-



Abb. 14. Maus 233, Höckerchen R. Vergrößerung: 25 ×. Lokale Haarsäckchenhypertrophie. Bei A alveolare Begrenzung der basalen Epithelreihe.

mäßig aussehen. Hier ist ein Wachstumsherd vorhanden, in welchem sich die Zellen sehr schnell teilen. [Es hat uns überrascht, daß in dem Gebiete bei A (Abb. 14) die basale Zellschicht nicht in Form einer Geraden verläuft, sondern die in der Abbildung angegebene Form zeigt, wir treffen hier einen pseudoalveolären Bau der Randgebiete des Epithels.] Meines Erachtens haben wir es hier mit einem Zellenwachstum zu tun, das morphologisch alle Kennzeichen eines gutartigen Wachstums aufweist (keine Atypie, kein

Tiefenwachstum), das aber zentral einen wachsenden Zellenherd hat, dessen Zellen sich noch schneller teilen als bei dem Reste der Geschwulst.

Maus 224, C, linkes Höckerchen (Abb. 15): Hier liegt ein prominierender Prozeß vor, der in seiner rechten Hälfte den Eindruck stark faltig verlaufenden Epithels mit mäßig starker Verhornung macht. In der linken Hälfte sehen wir in dem gezeichneten Schnitt zwei große Epithelzellenkolben (A und B, Abb. 15), die offenbar aus dem emporgehobenen Epithel, welches sich darüber ausbreitet, entstanden sind, wenigstens breit mit ihm zusammenhängen und die vielleicht als zwei primitive Haarsäckchen aufzufassen sind. Daß auch hier bei diesem Wachstum passive Kräfte eine Rolle spielen, wird meines Erachtens wohl ganz klar aus dem Umstande bewiesen, daß ein Haar (C) mit seiner normalen Haarsäckchenscheide ganz nach dem Gipfel der Geschwulst gerückt ist. Man kann sich diese Erscheinung schwerlich anders erklären, als daß das Haar durch ein passives Emporheben (durch Wachstum der Nachbargebiete) hierher gekommen ist. Die aufbauenden Zellen der linken Partie erkennen wir als Plattenepithel, das nicht atypisch ist. Die Zellen sind zwar groß und hell gefärbt, sie zeigen aber keine Polymorphie. Die Anzahl Kernteilungsfiguren in den basalen Partien ist groß und regelmäßig. Von einem bösartigen Wachstum ist hier nichts zu bemerken. Freilich ist hier wieder ein Herd (in der linken Partie), wo die Wachstumsverhältnisse keine ruhigen sind, sondern schnelles Wachstum und Verdrängungserscheinungen vorkommen. Ein Tiefenwachstum, ein Überschreiten der tieferen Stromaschichten treffen wir hier nicht an.

Maus 293, Höcker A (Abb. 16 u. 17): Diese Bildung stellt sich als ein bizarr geformtes erhabenes Epithelwachstum mit einem deutlichen Stiele auf breiter Basis dar. Es finden sich 2 große Hornzentren, *A* und *B*, die von breiten Epithelzellschichten umgeben sind (Abb. 16), deren Zellen am äußeren Umriß sehr schöne basale Anordnung zeigen. Diese 2 Herde heben sich von ihrer Umgebung durch helle Färbung, große Zellen und übrigen regelmäßigen Bau ab. Die Anzahl Kernteilungsfiguren ist auffallend groß im Vergleich zu dem umgebenden Gebiet. Alle Kernteilungsfiguren sehen — wie übrigens auch in den vorigen Fällen — sehr regelmäßig aus. Rechts bemerken wir noch einige deutlich hypertrophische Haarsäckchen. Es ist möglich, daß also das ganze Wachstum auf Haarsäckchen zurückgeführt werden muß. Auch hier bemerkt man wieder Abschnürungserscheinungen von Stromascheidewänden, die ursprünglich in dem Wachstumsherd vorhanden waren. In der untenstehenden Photographie (Abb. 17) — der umrahmten



Abb. 15. Maus 224, Stückchen C (links). Wachstumszonen (*A* und *B*) in eine papillomatöse Wucherung. *G. b. f.*: Grenze Bindegewebe—Fettgewebe. *Musc.*: Musculus. Horn: schwarz. *C*: Haar, nach oben geschoben. Vergrößerung: 82×.

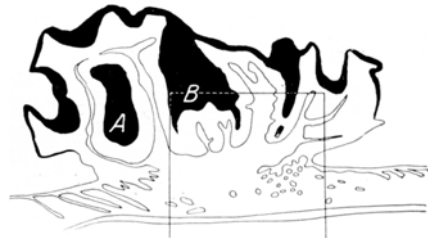


Abb. 16. Maus 293, Stückchen A. *A* und *B*: Wachstumszentren. Umrahmt die Partie in Mikrophotographie Abb. 17. Schwarz: Haargewebe. Vergrößerung 14×.

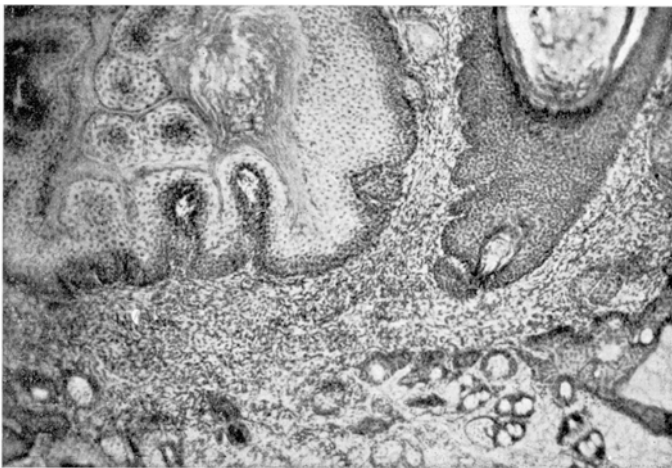


Abb. 17. Die umrahmte Partie der Abb. 16. Vergrößerung 79×. Rechts: Hypertrophische Haarsäckchen. Links: Wachstumszentrum. (Die Zellen sind hier groß und hell.)

Partie der Abb. 16 entnommen — ist der Unterschied zwischen dem Wachstumsherd links und dem hypertrophischen Haarsäckchen rechts deutlich an der Färbungsintensität und den großen Zellen des Wachstumsherdes zu erkennen.

Die massale Zellenvermehrung, die starke Zunahme der Anzahl Kernteilungsfiguren in diesen Wachstumsherden, die helleren Zellen, die vergrößerten Zellen: Alles ist ebenso wie wir dies in den vorigen Fällen sahen, wo wir Wachstumsherde in der papillomatösen Wucherung annahmen. Und auch hier wieder keine Atypie, alles typisches Epithel.

Maus 293, Höckerchen III: Eine kuppelförmige Erhebung. Es findet sich ein großer Zellenherd, der größtenteils subepithelial liegt; man bekommt den Eindruck, als ob das Epithel durch diesen Herd emporgehoben ist. An einer Stelle hängt der Herd mit dem Oberflächenepithel zusammen. Der subepitheliale Herd, der auch in seinen tiefsten Teilen die Grenzlinie des ursprünglichen Epithels nicht überschreitet, kennzeichnet sich durch eine zentrale, von großen und hellen Zellen umgebene Hornpartie. Es findet Abschnürung von Stromapapillen statt, wodurch diese völlig lose in den Hornmassen zu liegen kommen (Serienuntersuchung). Auch hier werden wieder sehr viel Kernteilungsfiguren in den basalen Zellschichten wahrgenommen und auch hier haben wir wieder den Eindruck, mit einem Herd von starkem Wachstum, der Ausdehnung und Verdrängung veranlaßt, zu tun zu haben. Das Stroma rings um diesen Epithelherd ist überall sehr gefäßreich.

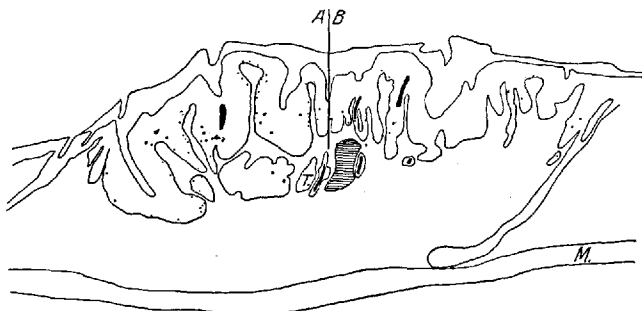


Abb. 18. Maus 294, linkes Stückchen. *AB*: siehe Text. Das Horn ist in dieser Abbildung nicht schwarz wiedergegeben. Haare in der Tiefe des Epithels (schwarz). Kernteilungen: Punkte. Häsiert: Entzündungsherd (!). Vergrößerung: 42 \times . *M*: Musculus.

Maus 294, linkes Stückchen (Abb. 18): Hier findet man makroskopisch einen sehr flachen Epithelherd, von dem sich mikroskopisch zeigt, daß er aus einem lokalen Wachstum von Epithel aufgebaut ist, das wir als eine Gruppe vergrößerter Haarsäckchen auffassen müssen. In einigen erkennen wir noch sehr deutlich Haare oder Reste davon. Namentlich rechts von dem Striche *AB* ist das Bild vollkommen typisch im Vergleich mit demjenigen, was wir schon früher als hypertrophische Haarsäckchen beschrieben. Links von diesem Striche findet sich dasselbe; auch dort sehen wir vergrößerte Haarsäckchen; auch dort sind noch Reste von Haaren im Zentrum vorhanden; das Wachstum ist aber stärker gewesen als in der rechten Hälfte des Präparates. Die aufbauenden Zellen sind viel heller gefärbt; sie sind auch größer als links. Die Anzahl Kernteilungsfiguren, die überall sehr schön in den intakten basalen Zellschichten vorhanden sind, ist bedeutend viel größer als links. Kurz, wir haben hier den Eindruck, daß links die Wachstumsverhältnisse nicht so ruhig sind wie rechts. Es bleibt jedoch alles vollkommen typisches Epithelwachstum, ohne Atypie, ohne ungleich große oder ungleich gefärbte Zellen, und überall mit einer schönen Anordnung der äußersten Zellen.

Auch hier liegt also im ganzen ein Herd von Zellenwachstum vor, der zu dem Haarsäckchenwachstum gehört und wo wir in einem Teile desselben ein schnelleres Wachstum als in dem übrigen Teil annehmen müssen.

Hiermit sind wir am Ende derjenigen Reihe von Hautabweichungen angelangt, die wir durch die chronische Einwirkung von Teer antrafen, und die wir zu Gruppe I rechneten. Wir konnten also das Folgende konstatieren:

Durch die chronische Wirkung von Teer entstehen auf der Mäusehaut Abweichungen, die wir zu dem hyperplastisch-hypertrophischen Epithelwachstum (Deckzellenwachstum, Haarsäckchenwachstum oder Talgdrüsenwachstum) rechnen können. Tiefenwachstum fehlt. Die aufbauenden Epithelzellen sind immer regelmäßig von Bau, gleichgroß und gleich gefärbt. Sie sind jedoch meistens größer als die Zellen der anschließenden Haut, die sich nicht an der Wucherung beteiligen. In einem Teile dieser Fälle können wir in den hyperplastisch-hypertrophischen Herden Partien von schnellerem Wachstum, wenigstens eines schnelleren Wachstums als beim übrigen Teile der Wucherung, feststellen (in der Untergruppe zusammengestellt). Die Zellen dieser letzteren Gebiete werden meistens noch heller gefärbt und größer; es finden sich sehr viel Kernteilungsfiguren, während Verdrängungserscheinungen in der Umgebung dieses Herdes von schnellem Wachstum auftreten.

Wir wollen noch bemerken, daß man den Eindruck erhält, daß diese hypertrophisch-hyperplastischen Herde in einem beschränkten Gebiete der Haut entstehen, wo sich dann die gesamten Zellen an dem Wachstum beteiligen. Auf diese Weise können wir es uns erklären, daß z. B. drei nebeneinanderliegende Haarsäckchen zu hypertrophischen Haarsäckchen werden. Wir haben es hier entschieden *nicht* mit wachsenden und sich stets vermehrenden Zellen zu tun die aus einer Zelle hervorgegangen sind, sondern hier ist ein hypertrophisch-hyperplastisches Wachstum entstanden, das von einem kleinen Gebiete des Hautepithels ausgeht und an dem sich dann alle Zellen beteiligen. Über das multicelluläre Entstehen siehe noch S. 103.

Gruppe III.

In diese Gruppe von Hautveränderungen haben wir die auswachsenden Carcinome untergebracht, welche wir in der Reihe von Versuchstieren feststellen konnten. (Gruppe II, die den Übergang zwischen den Gruppen I und III darstellt, folgt *nach* Gruppe III).

Zunächst findet sich unter diesen Krebsen eine Anzahl, bei denen der auswachsende Tumorprozeß schon so weit fortgeschritten war, als daß das Studium der Präparate für die Histogenese des Prozesses noch Bedeutung haben könnte. Diese Krebse haben wir gesondert

plaziert; sie haben für unsere Untersuchung keinen Wert. Vollständigkeitshalber wollen wir sie kurz erwähnen.

Maus 295 (Abb. 19): Auf der Haut dieses Versuchstieres findet sich eine scharf abgegrenzte, schüsselförmige Erhebung, deren Boden etwas eingesunken ist. Mikroskopisch besteht hier schon ein ziemlich großes Ulcus carcinomatosum. Das Carcinom hat sehr wenig Bindegewebe zwischen den Alveolenscheidewänden, so daß es das typische Aussehen eines Medullarcarcinoms hat. Lokal sehen wir einen geringen Verhornungsprozeß, an anderen Stellen tritt eine typische Perlbildung in den Zentren der Tumorzellenalveolen zutage. Es kommt ziemlich viel Polymorphie und hier und da recht viel Infiltrat von Leukocyten vor [siehe Abb. 19 (aus der Tiefe des Ulcus carcinomatosum)].



Abb. 19. Maus 295. Partie aus der Tiefe des Ulcus carcinomatosum. Typische Krebsstruktur. Leukocyten, wenig Stroma. Vergrößerung: 65 \times .

Maus 292, Stückchen A: Hier findet sich eine kuppelförmige flache Erhebung, die, wie sich mikroskopisch zeigt, auf einem Perlkrebs beruht, welcher in den Präparaten (aus der Mitte des Carcinoms) gleichsam eine Lücke in dem bedeckenden Epithel der Haut ausfüllt. Bezüglich seiner Entstehungsweise ist nichts zu sagen. Das Gebilde kennzeichnet sich als ein schön entwickeltes Carcinom mit bizarem Tiefenwachstum, deutlichen Perlen und lokaler Entzündung.

Maus 227, Stückchen A: In den Präparaten dieser Hautabweichung sehen wir unmittelbar nebeneinander 2 Carcinome von schon verhältnismäßig großen Dimensionen. Beide charakterisieren sich als typische Perlkrebse, die mit der Oberfläche zusammenhängen. Auch hier ist von einem

histogenetischen Gesichtspunkte aus keine Lösung zu geben. (Die Haarsäckchen, auch in der unmittelbaren Umgebung sind deutlich hypertrophisch.)

Gruppe III. Untergruppe: A. Das Carcinom entsteht im Gebiete von hypertrophisch-hyperplastischem Epithelwachstum (letzteres wie in Gruppe I beschrieben).

Maus 298, Stückchen A (Abb. 20): Eine flache Erhebung, die in den senkrecht zur Oberfläche geführten Schnitten mikroskopisch als ein Konglomerat von stark hypertrophischen Haarsäckchen erscheint. Es ist im Präparat deutlich, daß wir in dem von der punktierten Linie eingeschlossenen Gebiet ein stark aufgedehntes Haarsäckchen sehen müssen. Im allgemeinen ist alles aus Zellen aufgebaut, die typisch sind, von normaler Struktur und Bau. Nur sehen wir, wie sich in dem Gebiete des Pfeiles, also aus dem hypertrophischen Haarsäckchen gleichsam hervorsprossend, eine Zellenpartie in das umgebende Bindegewebe „übergepflanzt“ hat, die sich kennzeichnet durch:

- a) klein-alveolären Bau,
- b) ungleiche Größe und Färbung der Zellen,
- c) unregelmäßiges Tiefenwachstum.

Der Kontrast mit den Zellen der hypertrophischen Haarsäckchen aus der Umgebung ist wohl sehr auffallend. Wir müssen hierin wohl ein infiltrierend wachsendes Carcinom sehen. In keinem der Fälle von Gruppe I sahen wir etwas derartiges, während dasjenige, was wir in den folgenden Fällen beobachteten, uns in unserer Auffassung nicht wenig bestärkt, daß hier ein Carcinom vorliegen muß.



Abb. 20. Maus 298, Stückchen A. G. b. f.: Grenze Bindegewebe—Fettgewebe. M.: Musculus. Schwarz: Horn, eventuell Haare. Vergrößerung: 20 \times . Pfeil: siehe Text. Umrahmte Partie: siehe Text.

Maus 229, Stückchen B (Abb. 21): Hier ist eine kuppelförmige Erhebung, mit einer unregelmäßigen Vertiefung im Zentrum. Der größte Teil dieser kuppelförmigen Erhebung erweist sich als hypertrophisch-hyperplastisches Epithel, mit einer zentralen Vertiefung, die in ein unregelmäßiges Tiefenwachstum von bizarrer Form hineinführt, das aus atypischem Epithel aufgebaut ist. Zentral findet sich ein bizarrer Hornpfropf, der sich im Carcinom verzweigt und mit dem Horn an der Oberfläche in Zusammenhang bleibt. Es scheint, als ob dieses atypische Wachstum aus den tieferen Epithelschichten zwischen x und x hervorgegangen ist. Hier ist ein sehr typisches Carcinom aus noch kleinen Dimensionen, mit bizarrem Tiefenwachstum, Atypie, alveolärem Bau an dem peripheren Umriß des Tiefenwachstums und starker Neigung zu



Abb. 21. Maus 229, Stückchen B. Schwarz: Horn und Haare. Zwischen x und x krebsiges Tiefenwachstum der Epithelgewebe. G. b. v.: Grenze Bindegewebe—Fett. M.: Musculus.

Verhornung im Zentrum des Herdes. Wir sehen, wie sich vom Tiefenwachstum aus lose Epithelzellennestchen in der Umgebung ausbreiten. Es besteht nur wenig „Reaktion“ des Bindegewebes; wir sehen denn auch das Carcinom gleichsam in das Fettgewebe „einstrahlen“. Entzündung in der Umgebung fehlt (siehe Abb. 21, wo ich nur die Umrisse des Carcinoms wiedergegeben und nicht die feineren Strukturen eingezeichnet habe).

Maus 231, Stückchen C (Höckerchen A, Abb. 22): Hier ist eine kuppelförmige Erhebung, die auf einem hypertrophischen Wachstum des Epithels mit starkem Wachstum der Haarsäckchen beruht. Zumal in bezug auf die benachbarten Epithelgebiete tritt dies sehr deutlich hervor. In diesem hypertrophischen Gebiet

— zwischen den Linien *A* und *B* — ist eine aus heller gefärbten Zellen (wohl deutlich auch Epithelzellen) aufgebaute Zone, deren Zellen allmählich in Zellnesterchen und Zellstreifen übergehen, welche allmählich in die Tiefe hinabzusteigen scheinen.



Abb. 22. Maus 231, Stückchen C. Vergrößerung: 34 ×. Unregelmäßiges atypisches Tiefenwachstum zwischen den Linien *A* und *B*. Schwarz: Horu.

Untereinander weisen sie meistens einen bizarren Zusammenhang zwischen dem spärlichen Bindegewebe auf, das sie zwischen sich lassen. Die Zellen sind heller gefärbt als typische Epithelzellen, auch größer und ungleich von Form und Färbung. Die basale Anordnung der in die Tiefe wuchernden Epithelzellennester fehlt meistens; nur

lokal findet sich hier und da wohl einmal eine kleine Reihe Zellen, die wir dann für die Andeutung einer basalen Anordnung halten müssen. Doch im allgemeinen fehlt jede Andeutung davon in den in der Tiefe liegenden Zellnestern. Dies alles sind also Unterschiede gegenüber dem hypertrophischen Wachstum, welches ich in Gruppe I beschrieben habe. Die Anzahl Kernteilungsfiguren ist bedeutend größer als in dem angrenzenden Epithelwachstum; die Kernteilungsfiguren sehen überall sehr regelmäßig aus. Auch hier kann man nicht umhin die kleine zentrale Partie mit Atypie und Tiefenwachstum, als eines kleinen Krebswachstums, zu betrachten.

Maus 300: Ein nach oben spitz zulaufendes Epithelhügelchen, das sich bei mikroskopischer Untersuchung größtenteils aus Horn aufgebaut erweist, unter welchem verbreiterte Epithelschichten mit hypertrophischen Haarsäckchen usw. zu erkennen sind. Mitten in diesem Gebiet ist eine begrenzte Zone, in der wir heller gefärbte und große Zellen sehen, die mit dem übrigen Epithel in Zusammenhang stehen. Von dieser Zellenpartie aus sehen wir nun sehr kleine Ausläufer von Epithelzellen (Atypie, ungleich von Form und Färbung, keine Anordnung) in die Tiefe gehen (wie im vorigen Fall). Auch hier weist alles daraufhin, mit einem beginnenden Krebs zu tun zu haben. Hier besteht also ein verhältnismäßig nicht so kleines Gebiet von Epithelwachstum, das mit starker Verhornung und ohne Atypie als hypertrophisch betrachtet werden muß. In seinem Zentrum ist ein Zellengebiet in den übrigen Verband eingeschaltet, von welchem aus unregelmäßiges Tiefenwachstum mit atypischen Epithelzellen hervorgeht. Ein an Ausdehnung kleines Zellgebiet sendet hier atypische Ausläufer in das Bindegewebe.

Maus 229, Stückchen A: Ein kleiner, ziemlich spitz zulaufender Hautprozeß. Mikroskopisch sieht man hier ein lokales Gebiet von Hornproduktion, das auf einer hypertrophischen Epithelzellenschicht ruht, die ebenfalls hypertrophische Haarsäckchen aufweist. Überall in den basalen Zellenreihen sind viele Kernteilungsfiguren vorhanden. In den mitten durch diese Abweichung gelegten Schnitten fällt nun im Zentrum des hyperplastisch-hypertrophischen Wachstums eine kleine, in dem Rest des Epithels eingeschlossene Partie Zellen von heller Färbung auf, die sehr polymorph sind und sich ungleich stark färben. Dieses Zellgebiet scheidet sich scharf von den übrigen hypertrophisch-hyperplastischen Zellmassen ab. Die Anzahl Kernteilungsfiguren in diesem Gebiet ist nicht größer als in dem Rest des Präparates. Die basale Zellenreihe ist in diesem Gebiete gänzlich verschwunden; ein vereinzelter Zellenstrang, auch einzelne lose Zellen begaben sich in die Tiefe. In dem untenliegenden Stroma wird nichts Besonderes wahrgenommen, keine Entzündung. — Hier liegt ein Fall vor, bei welchem wir in der Mitte eines hypertrophischen Epithelherdes einen Herd von heller gefärbten, deutlich atypischen

Epithelzellen sehen, die in die Tiefe wuchern, und wo alle Anzeichen darauf hinweisen, daß hier ein Wachstumsprozeß vorhanden ist, der sich nicht um den normalen Zellenverband kümmert. — Dieser Fall schließt sich den vorigen an.

Maus 299, Stückchen B: Hier ist eine flache Erhebung, die auf einer Verdickung des Epithels beruht, während die Mitte des verdickten Gebietes ein unregelmäßiges Tiefenwachstum aufweist. Der Herd dieses Tiefenwachstums ist schon ziemlich groß. Das bedeckende Epithel ist noch völlig intakt. Auch hier wieder findet sich im Zentrum des Epithelherdes ein Herd von helleren Zellen, aus denen, wie wir annehmen, das Tiefenwachstum der Zellen seinen Anfang genommen hat. Die Zellen sind unregelmäßig groß, im ganzen größer als die Zellen des Epithels, und unregelmäßig gefärbt. Sie bilden unregelmäßig große Zellnester ohne basale Anordnung der äußeren Zellen. Die Zellen des unregelmäßigen Tiefenwachstums haben Neigung zum Verhornen. Es besteht ziemlich viel Epithelzerfall; das untergelegene Bindegewebe ist, um den Herd des Auswuchses herum, recht stark

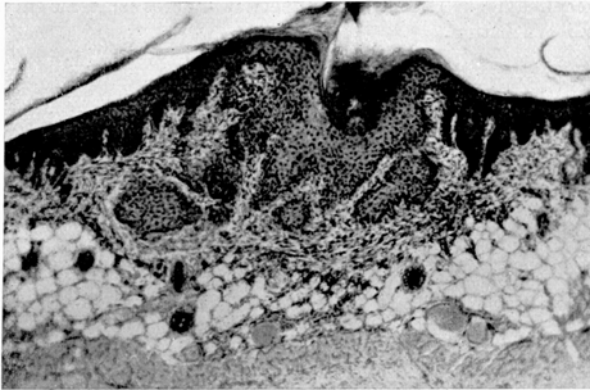


Abb. 28. Maus 231, Stückchen C. Krebsiges Tiefenwachstum im Zentrum des hypertrophischen Epithelwachstums. Vergrößerung: 42 \times .

entzündet. Sowohl im Epithel, als auch im Herd des Tiefenwachstums sind überall viele Kernteilungen vorhanden. Man kann jedoch nicht sagen, daß sie in einigen Gebieten überwiegen.

Auch hier liegt ein Epithelherd vor, den wir als einen hypertrophischen erkennen, und ein Zentrum von helleren Zellen mit einem unregelmäßigen Tiefenwachstum. Dieses Tiefenwachstum kennzeichnet sich durch Atypie.

Maus 231, Stückchen C (Abb. 23): Auch dieser Fall schließt sich wieder ganz den vorigen an. Hier besteht ein Hügelchen, das auf einer lokalen Epithelhypertrophie mit starker Verhornung beruht; es besteht ein breiter Epithelsaum mit vergrößerten Haarsäckchen usw. Sofort fällt auf, daß die mitten durch diese Abweichung geführten Schnitte, in der Mitte des Epithelherdes also, ein Zentrum von Epithel zeigen, welches von den umgebenden Epithelgebieten ziemlich scharf abgegrenzt ist. Aus diesem Epithel sehen wir unregelmäßige Epithelzellenausläufer in die Tiefe gehen. Auch völlig lose liegende Epithelzellennester sehen wir hier in der Tiefe, von Bindegewebe umgeben, liegen (Serienschnitt!). Dieser Herd und die darunterliegenden losen Zellenstränge und Zellenstreifen färben sich bedeutend heller, als die Zellen des hypertrophischen Epithelgebietes. Die aufbauenden Zellen sind groß und polymorph. — Auch hier: besteht also wieder ein Herd hypertrophischen Epithelwachstums, in dessen Mitte sich eine

Partie von Zellen findet, die heller als die umgebenden Zellen gefärbt sind und aus denen wir vollkommen identische Zellen zu lose im Bindegewebe liegenden Epithelherden werden sehen. Wir müssen für diese Abweichung den Namen Carcinoma reservieren (Abb. 23).

Maus 231, Stückchen A (Abb. 24): Eine flache Erhebung, die laut mikroskopischer Untersuchung auf einem Herdchen wuchernden Talgdrüsengewebes beruht, das mit hypertrophischem Epithel bedeckt ist, welches ziemlich viel Horn bildet (bis soweit also vollkommene Ähnlichkeit mit Fall 227 E (S. 134 u. 135). Im Zentrum dieses Herdes — und zwar vom bedeckenden Epithel ausgehend — sehen wir, in einem heller gefärbten Zellgebiet, einen Herd von unregelmäßigem Tiefenwachstum von Zellen, die zu Alveolen angeordnet sind. Auch hier liegt also wieder dieselbe Sachlage vor wie in den übrigen Fällen dieser Gruppe. In einem Gebiet von Epithelhypertrophie sehen wir ein kleines Gebiet von heller gefärbten und atypischen Zellen, die ein unregelmäßiges Tiefenwachstum zeigen, letzteres inmitten eines etwas vermehrten Bindegewebes. Und auch hier können wir wohl schwerlich in diesem Herd von unregelmäßigem Tiefenwachstum etwas anderes sehen als ein beginnendes carcinomatöses Wachstum.



Abb. 24. Maus 231, Stückchen A. Atypisches Epithel-Tiefenwachstum im Zentrum einer Talgdrüsenhypertrophie. Vergrößerung: 49×.

Maus 293, Stückchen C: Hier findet man eine erhabene Epithelwucherung, die zum Teile aus stark gewucherten Haarsäckchen besteht, zum anderen (kleineren) Teile im Zentrum aus Epithelkomplexen, welche aus atypischem Epithel aufgebaut sind, mit wenig Bindegewebe zwischen dem alveolär wachsenden Tumor, viel Polymorphie und einem unregelmäßigen Tiefenwachstum. Hier besteht ein Carcinom von schon verhältnismäßig großen Dimensionen; die starke Haarsäckchenhypertrophie, welche lokal die ganze Wucherung aufbaut, läßt uns auch hier ein Entstehen des Carcinoms aus hypertrophischen Haarsäckchen vermuten.

Maus 294, rechtes Stückchen: Eine breitbasige platte Erhebung auf der Haut. Mikroskopisch erweist sich dieselbe größtenteils aus großen Hornkomplexen aufgebaut und von einer schmalen Zone lebender Epithelzellen umgeben. Diese letzteren entsenden an sehr zahlreichen Stellen bizarre Ausläufer in die Tiefe. Hier liegt wohl deutlich ein auswachsendes Carcinom vor, bei dem meistens durch Stränge zusammenhängende Tumorzellennester von kleinerer und größerer Ausdehnung gebildet werden. In einigen Gebieten erfolgt das Wachstum fast in Linienform und sehr infiltrativ, während es in anderen Gebieten fächerförmig in die Tiefe austrahlt. Die Grundform läßt sehr deutlich die Gruppen vergrößerter Haarsäckchen mit mehreren Wachstumszentren erkennen (siehe für Vergleichung

z. B. einen Fall aus Gruppe I auf S. 139). Wir müssen auch hier wohl zu dem Schlusse kommen, daß sich das Carcinom an mehreren Stellen aus den basalen Zellschichten entwickelt hat. Wir glauben also auch hier wieder ein hypertrophisches Wachstum von Epithel vor uns zu haben, aus welchem multipel das Carcinom entsteht.

Fassen wir diese Untergruppe von Gruppe III zusammen, dann sehen wir, daß hier also Epithelherde, größere oder kleinere, vorlagen, die aus einer lokalen Zunahme von Deckepithel, Haarsäckchenhypertrophie oder Talgdrüsenwachstum bestanden. Und meistens in dem Zentrum dieser hypertrophischen Herde trafen wir einen kleineren Herd (oder mehrere) von Zellen an, die sich als atypische Epithelzellen kennzeichnen und von denen aus meistens ein unregelmäßiges Wachstum von Zellen in die Tiefe erfolgte. Die Prozesse von bereits größeren Dimensionen ließen uns direkt hier das beginnende Krebswachstum erkennen; die Prozesse von kleinerer Ausdehnung glaubten wir auf Grund der völligen Ähnlichkeit mit den größeren als kleinste Herde von Krebswachstum deuten zu müssen. Wir haben also in dieser Gruppe größere und kleinere Herde von Krebswachstum vor uns, die ihren Ursprung in Herden hypertrophischen Epithelwachstums fanden.



Abb. 25. Maus G. Links Papilloma, rechts Krebswucherung an der Stelle, wo einst ein Papillom (wie links) war. Krebs zwischen A und B. G. b.: Grenze des Bindegewebes und Fettgewebes. Vergrößerung: 12 \times . St.: Stroma-, „inseln“ im Krebs.

Gruppe III. Untergruppe B: Papillome, die zu Krebsen auswachsen.

Maus G, Stückchen A (Abb. 25): Aus der „klinischen“ Geschichte dieser Hautveränderungen erwähnen wir, daß ein Stadium bestand, in welchem auf der Mäuserückenhaut nebeneinander zwei gleich große und vollkommen identisch aussehende Papillome vorkamen, beide beweglich, beide mit einer stark verhornenden Oberfläche, beide gestielt. Einige Tage vor der Tötung des Tieres war das eine Papillom verschwunden, während an der Stelle, wo es seinen Sitz gehabt hatte, ein etwas erhabenes Ulcus zurückblieb. Wir mikroskopierten nun in einem Schnitt sowohl das übriggebliebene Papillom als auch das platte, etwas erhabene Ulcus daneben (Abb. 25). Es zeigt sich nun, daß das noch vorhandene Papillom ein gestieltes Produkt ist mit sehr viel Horn; es bildet gleichsam einen großen Hornklumpen, umgeben von einer schmalen Zone lebenden Epithels. Ein vereinzelt

Stromafädchen dringt in das Gebilde ein, während sich das lebende Epithel über der kleinen Bindegewebspapille wölbt. Von dem „Stiele“ aus dringt

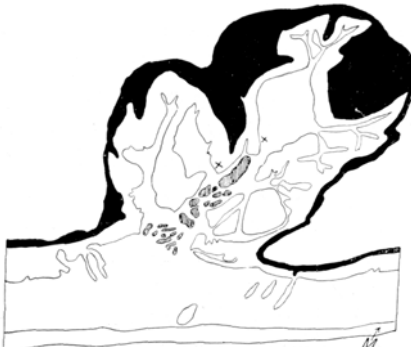


Abb. 26. Maus 227, Stückchen D. Skizze des Papilloms. Tiefenwachstum zwischen \times und \times (häsiert). Vergrößerung: 17 \times . Schwarz: Horn. *M*: Musculus.

das gefäßführende Bindegewebe eine Strecke in das Epithel ein. An der Stelle des abgefallenen Papilloms erkennen wir eine bröckelige Hornschicht von wechselnder Dicke, während in den basalen Epithelschichten zwischen *A* und *B* das sonst normale Epithel durch hochgradig atypisches Epithel von hellerer Farbe mit ungleich großen Zellen, die deutlich zu einem alveolären Bau angeordnet sind, ersetzt ist (das letztere ist nicht in der Abbildung wiedergegeben). Zwischen den Tumorzellenalveolen sehen wir nur sehr wenig Bindegewebe. Wir müssen hier in der Tat wohl von einem Carcinom sprechen; denn obwohl das eigentliche Tiefenwachstum zwar noch fehlt, da der ganze

Prozeß erhoben ist, ist hier schon ein größerer Herd von alveolär gebautem atypischen Epithel vorhanden, in welchem wir hier und da schon das Hineinwachsen kleiner Epithelzellenalveolen in Gefäße erkennen. Wir können es uns

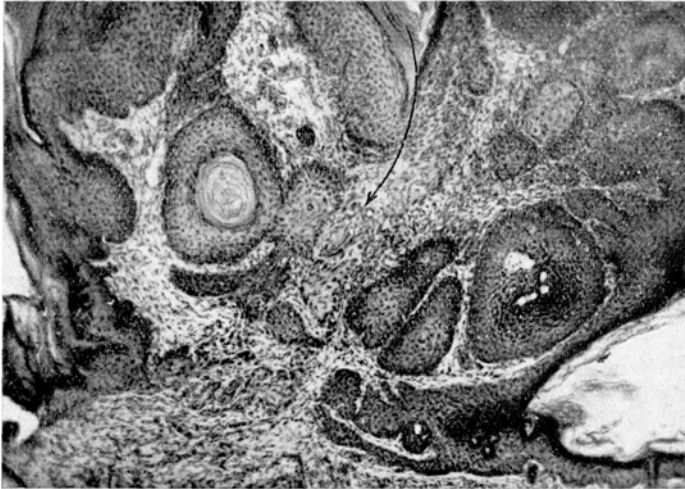


Abb. 27. Die Partie des Stieles des Papilloms der Abb. 26 mikrophotographisch wiedergegeben. Vergrößerung 53 \times . Pfeil: Siehe Text.

schwerlich anders denken, als daß die basalen Zellenpartien, wie wir diese noch in dem linken Papillom erkennen, dieses bizarre Wachstum veranlaßt haben. Dadurch wird das Papillom zum Absterben gebracht worden sein; wenigstens konnte der ernährende Stiel es nicht länger tragen, und so kam es zum Abfallen des Papilloms.

Maus 227, Stückchen D (Abb. 26 u. 27): Hier wurde makroskopisch ein in jeder Hinsicht typisches Papillom gefunden. Mikroskopisch wurde diese Diagnose bestätigt, jedoch kommt noch ein weiteres hinzu. Hier findet sich nämlich im Stro-

ma im Zentrum ein kleines, alveolär wachsendes Zellgewebe, das fraglos mit seinen unregelmäßigen Zellen, seiner Andeutung von Perlenbildung, seinen großen und kleinen, bald mehr abgerundeten, bald mehr streifenförmigen Zellkomplexen uns sofort die Diagnose *Krebs* (im Stiele und dem Zentrum eines Papilloms) stellen läßt. Serienschritte lehren uns, daß in Präparaten, wo der „Stiel“ nicht so scharf getroffen ist, das klein-alveoläre Carcinom sich in einem streifenförmigen Gebiet im Stiel entwickelt hat, während es bei dem Pfeil in Abb. 27 und zwischen x und x in der Skizze Abb. 26 mit den tieferen Schichten des bedeckenden Epithels des Papilloms zusammenhängt. Das Bindegewebe ist überall gefäßreich. Die

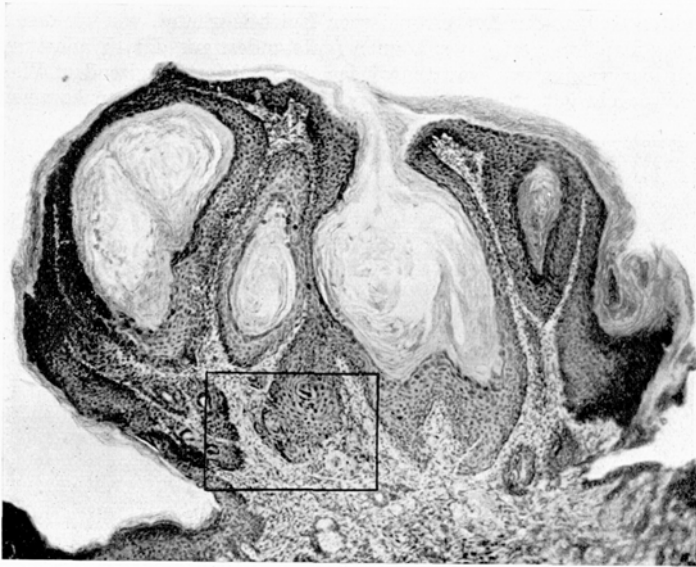


Abb. 28. Maus 227, Stückchen C. Papilloma im Übersichtsbild. Die umrahmte Partie — nach rechts zu schmal gezeichnet — findet man bei großer Vergrößerung in Abb. 29. Vergrößerung: 49x.

Anzahl Kernteilungsfiguren im Carcinom ist gering im Vergleich zu der Anzahl Kernteilungsfiguren in dem umgebenden Epithel des Papilloms.

Hier ist also ein Papillom vorhanden, wo aus einem bestimmten Gebiete des bedeckenden Epithels dieser Geschwulst ein kleinsträngiges und alveoläres Tiefenwachstum entsteht, das sich bis in den Stiel der Geschwulst erstreckt. Wie leicht kann man sich hier Gefäßstörungen in dem ohnehin schon so beschränkten Stiele vorstellen. Bald werden Erscheinungen von Absterben auftreten und wird das Papillom abfallen, wie wir dies schon makroskopisch in anderen Fällen so häufig beobachteten. (In Skizze Abb. 26 ist das ganze Papilloma wiedergegeben, in Abb. 27 eine Partie des Papilloms als Mikrophotographie.)

Maus 227, Stückchen C (Abb. 28 u. 29): Eine gestielte kleine Geschwulst. In dem Schnitt findet sich ein Papillom mit viel Horn. Diese Hornmassen mit den umgebenden lebenden Zellstreifen sehen wir als 3 abgerundete Komplexe im oberen Teile des Papilloms (3 Wachstumsherde!). In dem unter diesem Epithel sich erstreckenden Bindegewebe, das gefäßreich ist, erkennen wir atypisches klein-alveoläres Tiefenwachstum von Epithel. (Das ganze Papillom findet man in Abb. 28, die Partie mit dem Tiefenwachstum bei starker Vergrößerung in Abb. 29.)

Wir sehen also in tieferen Epithelschichten die Zellen zwar groß werden, aber ungleich groß, ferner in unregelmäßige Verhornung übergehen und ungleiche Färbung zeigen. An einigen Stellen entstehen buchtige Hervorsprossungen von Zellkomplexen, die sich gleichsam in dem Stroma des gefäßreichen Bindegewebes auszubreiten scheinen. Die Zellkomplexe liegen inmitten sehr gefäßreichen Stromas, das derartig gefäßreich ist, daß es zuweilen scheint, als ob die Zellkomplexe durch lauter kleine Gefäße voneinander getrennt sind. In Abb. 29 sieht man das klein-alveoläre Tiefenwachstum näher mit Pfeilen angegeben. Eine deutliche basale Zellschicht fehlt in diesen Gebieten gänzlich. Wir haben hier sofort den Eindruck, ein beginnendes Krebswachstum vor uns zu haben, das seinen Ursprung in einem beschränkten Gebiete des hypertrophischen Epithels nimmt, wie wir dies in dem Epithel des Papilloms erkennen können (entstanden aus dem Wachstumsherd).

Auch hier werden wir erwarten dürfen, daß bei fortschreitendem Wachstum der „Stiel“ durchwuchert werden und das Papillom zum Absterben kommen kann.

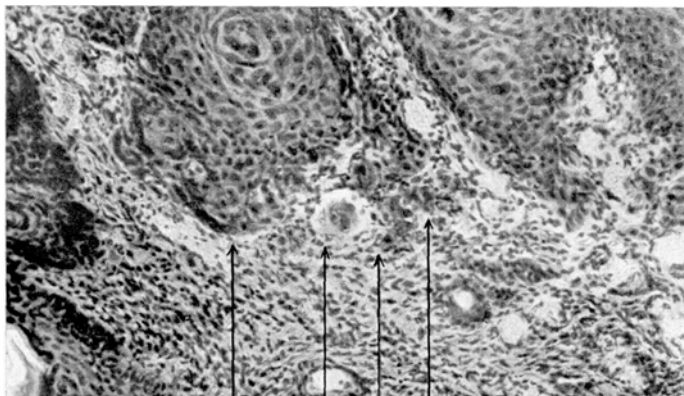


Abb. 29. Partie der Abbildung 28. Atypisches, alveolares Tiefenwachstum bei den Pfeilen. Vergrößerung: 190 x.

Maus 224, Stückchen A: Hier findet sich ein bizarres, papillomatöses, gestieltes Gebilde, das sich fächerförmig nach oben ausbreitet. Die Grundform des ganzen Prozesses ist bestimmt ein papillomatöses Wachstum. In der Basis dieses Epithelwachstums sehen wir nun überall sehr klein-alveoläres atypisches Epithel sich in dem Stroma ausbreiten. Hier läßt sich das Krebswachstum wohl direkt ablesen. Dies alles wächst sehr unregelmäßig in die Tiefe und breitet sich lokal auch im Fettgewebe aus. Sehr zahlreich sind die Verbindungen dieses alveolären Tiefenwachstums mit demjenigen Wachstum, das wir als ein papillomatöses identifizieren. In Verband mit der Grundform des Ganzen — Papillom — und in Verband mit dem sehr bizarren und atypischen Tiefenwachstum, müssen wir auch hier von einem papillomatösen Wachstum, welches ein Krebswachstum verursacht, sprechen. Der Prozeß ist bereits zu weit fortgeschritten, um noch genau die primären Stellen des Auswachsens feststellen zu können.

Maus 296, Stückchen B (Abb. 30): Hier liegt ein papillomatöses Wachstum vor. In der linken Hälfte besteht vielleicht mehr ein Wachstum durch Haarsäckchenhypertrophie. Im rechten Gebiet handelt es sich mehr um eine Hypertrophie des Deckepithels mit sehr viel Hornstoff. Und hier sehen wir im Anschluß an die basalen Gebiete dieses papillomatösen Wachstums ein grob alveolär gebautes Epithel-

gewebe erscheinen, das sich in der Tiefe ausbreitet und die Muscularis durchwuchert hat. Hier ist ein destruktives Tiefenwachstum. Hier besteht ein Carcinom mit vielen Hornperlen, das seinen Ursprung in den basalen Zellschichten eines papillomatösen Gebildes hat (Abb. 30).

Maus 224, Stückchen B: Hier liegt ein auf breiter Basis ruhendes, rein papillomatöses Wachstum vor. Es finden sich Herde starker Hornproduktion (Herde schnellen Wachstums). An 4 voneinander unabhängigen Stellen in der breiten Basis dieser Bildung kommt Tiefenwachstum von klein-alveolärem Gewebe vor, das aus atypischen Epithelzellen aufgebaut ist. Hier entsteht also sehr deutlich ein atypisches klein-alveoläres Tiefenwachstum, und zwar deutlich mit einem multiplen Ursprung aus dem hypertrophischen Epithelprozeß.

Maus 230, Stückchen A (Abb. 31): Hier ist eine große und auf der Schnittfläche bizarre Ausbreitung eines Papilloms vorhanden. An 2 voneinander entfernten Stellen geht aus diesem Epithel ein klein-alveoläres Tiefenwachstum



Abb. 30. Maus 296, Stückchen F. Vergrößerung 12× Schwarz: Haare und Horn. Rechts: Krebsiges großes alveolares Tiefenwachstum. Links der Linie A: einfache Epithelhypertrophie und hypertrophische Haarsäckchen



Abb. 31. Maus 230, Stückchen A. Papillomatöses-hypertrophisches Wachstum. Zwei Stellen von krebzigem Tiefenwachstum (Pfeile). Schwarz: Horn. Bl.: Blutlacunen im Epithelgewebe. G. b. f.: Grenze Bindegewebe—Fettgewebe. Vergrößerung 20×.

hervor von atypischem Epithel, das sich sehr deutlich als Carcinom erweist. In dem auf breiter Basis beruhenden papillomatösen Wachstum sehen wir hier wieder ein Beispiel von multiplem Entstehen des Carcinoms.

Maus 230, Stückchen B (Abb. 32): Dieses Präparat stellt gleichsam ein Gegenstück zu Maus 232 L (Gruppe I, Papillom mit Wachstumsherden) dar. Auch hier sind große Ausbuchtungen des Epithels mit Hornstoff gefüllt, die zusammen ein papillomatöses Wachstum veranlassen. Diese Epithelausbuchtungen sind mit großen, hellgefärbten, übrigens sehr regelmäßigen Epithelzellen bekleidet. Hier ist ferner ein Tiefenwachstum entstanden, typisch deutliches Carcinom, das aus den tiefen basalen Zellschichten hervorgeht, welche die Hornschichten umgeben. Hier haben wir also rein einen Fall wie von Gruppe I vor uns, mit Wachstumszentren und daraus hervorgegangenem atypischen Tiefenwachstum,

das direkt deutlich Carcinom ist. Dieses Präparat ist eines der wenigen, wo wir zwischen dem Tumorgewebe auch viel Entzündung sehen. Es besteht Tiefenwachstum bis zur Muscularis und zwischen derselben. Das anschließende Epithel ist alles als hypertrophisch anzusprechen. In Abb. 32 habe ich die rechte Randpartie wiedergegeben. Links Hornbildung mit krebzigem Tiefenwachstum aus dem bekleidenden Epithel — in der Abbildung von Pfeilen angegeben —, rechts hypertrophische Haarsäckchen und unter der Muscularis.

Maus 231, Stückchen B: Eine flache Erhebung (Papilloma), die sich völlig aus einem hypertrophischen Epithelwachstum aufbaut, mit viel Horn und wenig Stroma. Auch hier treffen wir wieder eines jener Bilder, wie diese in die erste Gruppe hineinpassen, wenn nicht in der linken Hälfte des Präparates lokal das Epithel etwa



Abb. 32. Rechte Randpartie des krebzigem Tiefenwachstums an einem hypertrophischen Epithelherd (siehe Text). Vergrößerung: (ungefähr) 60x.

unregelmäßig würde und einige abgerundete Epithelzellen in die Tiefe zu liegen kämen, welche die darunterliegende Muscularis angreifen. Wir müssen hier wohl von einem atypischen Tiefenwachstum mit Gewebedestruktion sprechen, das wir in die Gruppe der Carcinome einreihen. Die Atypie ist hier in der Form einer unregelmäßigen Verhornung und dem lokalen Fehlen der basalen Zellschichten, vorhanden; sie zeigt sich auch darin, daß die Verhornung in diesen Zellnestern nicht immer in der Mitte liegt, sondern daß sich sehr oft zerstreute Hornstückchen auch direkt gegen die äußersten

Zellen des Epithelherdes anlegen. Dieser Umstand, den wir bereits mehrmals beobachteten, wird weiter unten noch ausführlich besprochen werden.

Maus G, Stückchen D: Dieser Fall ist wieder mehr „klinisch“ von Bedeutung als pathologisch-anatomisch. Es besteht hier ein typisches Ulcus carcinomatosum, und klinisch haben wir gesehen, wie hier ein Papillom war, das verschwunden ist, während an seiner Stelle eine Wunde übrigblieb (als Fall G, Stückchen A, S. 147). Diese Wunde heilte nicht; vielmehr entwickelte sich aus ihr ein Ulcus carcinomatosum, das wir nur hier vor uns haben. Mikroskopisch bietet dasselbe in jeder Hinsicht das typische Bild eines Perlkrebesses dar.

In dieser Gruppe III (Untergruppe A und B) haben wir also die typischen Teerkrebse zusammengestellt, wie wir diese in unserer Serie erhielten. (Eine kleine Untergruppe ließen wir vorangehen, in welcher wir die Krebse zusammenstellten, welche schon zu weit ausgewachsen waren, um noch etwas über die Entstehungsweise sagen zu können.)

Daneben wurde eine große Reihe Krebse gestellt, die meistens kleiner waren und bei denen wir sahen:

1. daß in Gebieten von Hypertrophie von Epithel oder Haarsäckchen ein atypisches Tiefenwachstum anfangen kann (Untergruppe A). Dieses Auswachsen kann in großem oder kleinem Umfange erfolgen; aber auch die kleinsten Gebilde glauben wir als Carcinom deuten zu müssen, einzig und allein auf Grund des unregelmäßigen Tiefenwachstums und der vollkommenen Gleichheit mit den Prozessen, die schon größere Ausdehnung haben; 2. daß Papillome oder papillomatöse Wachstumsgebiete zu Carcinomen auswachsen, oder lieber, daß bestimmte Zellengebiete — und zuweilen sehr typische multiple Fleckchen — zu Carcinom auswachsen (Untergruppe B). Auch hier sahen wir typische Beispiele von kleinsten Auswuchsherdchen, die sich in dem „Stiel“ des papillomatösen Wachstums fortsetzen.

Vorläufig wollen wir uns in dieser Zusammenfassung also auf die Wahrnehmung beschränken, daß *in Herden hypertrophischen Epithelwachstums* (Haarsäckchenhypertrophie, Talgdrüsenhypertrophie und Papillomen*) *an einer oder mehreren Stellen ein Krebswachstum aus den basalen Zellengebieten seinen Ursprung nehmen kann.*

Gruppe II.

In dieser Gruppe haben wir alle diejenigen Fälle von hypertrophisch-hyperplastischem Zellenwachstum vereinigt, die wir nicht rein zu Gruppe I rechnen konnten, weil Besonderheiten vorhanden waren, die uns davon abhielten, hier ein ruhiges Wachstum zu sehen, und andererseits konnten wir sie nicht in Gruppe III unterbringen, weil die Abweichungen von Atypie und Tiefenwachstum nicht ausgesprochen genug waren, sie schon zu den Carcinomen zu zählen. Angesichts der großen Zahl der Papillome (eventuell Hypertrophien) einerseits und der Carcinome, die wir aus den Hypertrophien hervorgehen sahen, andererseits, läßt sich leicht eine Gruppe Fälle erwarten, wo man vielleicht ein präcarcinomatöses Stadium zu unterscheiden haben wird. Dies sind dann die Fälle, welche wir in diese Gruppe unterbrachten, die also eine echte Zwischengruppe zwischen I und III darstellt. Es mag übrigens noch bemerkt werden, daß einige Fälle darunter sind, die der eine vielleicht schon zu den echten Krebsen gerechnet hätte, während der andere dies vielleicht noch nicht tun würde. Die Art der Einteilung bei derart schwankenden Übergängen ist natürlich mit von der Eigenart des Untersuchers abhängig.

Maus 231, Stückchen C (Höcker A.) (Abb. 33 u. 34): Hier findet sich ein erhabenes, breitbasiges Papillom, das mikroskopisch einige sehr auf-

*) Papillome können wir doch ruhig auffassen als eine lokale Hypertrophie des Deckepithels.

fallende Besonderheiten zeigt. Die grobe Form und Struktur entspricht demjenigen, was wir bei einem gutartigen papillomatösen Wachstum antreffen. Es zeigt sich aber, daß wir mit den Linien *AB* und *A'B'* ein Gebiet im Papillom abgrenzen

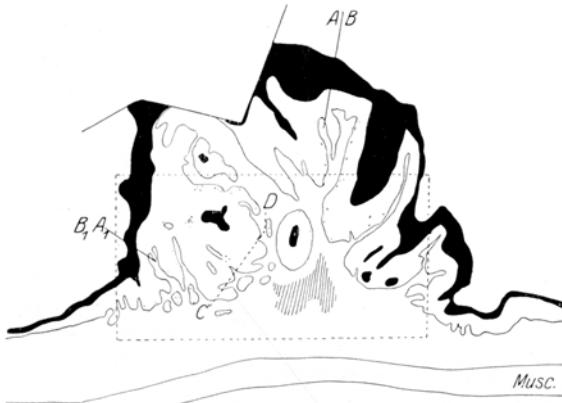


Abb. 33. Maus 231, Stückchen C. Vergrößerung: 25 \times . Epithel zwischen *AB* und *A₁B₁* atypisch. Alveolarstruktur in Zone *CD*. Schwarz: Horn und Haare. Punkte: Kernteilungen. Die umrahmte Partie in Abb. 34 mikrophotographisch wiedergegeben.
Musc.: Musculus.

Die Verhornung, die wir sonst im Zentrum der Epithelzellenkomplexe beobachten, sehen wir also sich sehr unregelmäßig im Zellenherd ausbreiten. Es finden sich viele Kernteilungsfiguren in diesem Gebiete, die meistens regelmäßig aussehen.

Die Atypie der Epithelzellen fällt somit in diesem Papillom direkt auf, und



Abb. 34. Maus 231, Stückchen C. Die umrahmte Partie der Abb. 33. Links atypisches Epithel, rechts normales Epithel. Vergrößerung: 63 \times .

da die Grundform des ganzen Papilloms erhalten bleibt, müssen wir uns wohl vorstellen, daß hier ein „Einfluß“ besteht, der dieses ganze Gebiet des Papilloms atypisch werden läßt. Wenn wir ferner die Zellen des Gebietes *C-D* näher studieren, dann zeigt sich, daß wir hier ein Gebiet vor uns haben, wo der Bau alveolär ist

und wo wir völlig lose und abgerundete Zellkomplexe sehen, die aus großen und hellgefärbten Zellen aufgebaut sind und also inmitten des direkt unter dem Epithelherd gelegenen Bindegewebes liegen. Ich bin der Ansicht, daß wir hier bereits von einem *Krebs* in seinem ersten Entstehen sprechen könnten. Da sich die Abweichung quantitativ in diesem Falle in der Richtung von Zellenatypie bewegte, haben wir also diesen Fall in die Zwischengruppe untergebracht, wobei wir also sagen: Hier ist ein großer Teil der Hypertrophie zu Atypie geworden, und aus dieser Atypie entsteht ein atypisches Tiefenwachstum von Epithelzellen, die sich sicherlich nicht von den atypischen Epithelzellen unterscheiden lassen, welche die Geschwulst zur Hälfte aufbauen. In Abb. 34 findet man die Partie der Abb. 33 mikrophotographisch wiedergegeben. Die hellere Färbung der linken (atypischen) Partie mit den atypischen Epithelzellen und die dunkle (normale) Färbung der rechten Partie ist sehr deutlich.

Maus 232 (rechtes Höckerchen): Hier ist ein dreieckiges papillomatöses Gebilde vorhanden mit starker Hornproduktion am Gipfel des Papilloms. Dieses schließt sich mikroskopisch eigentlich ganz dem vorigen Falle an. Auch hier besteht eine halbseitige „Atypie“ der ganzen Geschwulst. Auch hier kommt in einigen Partien ein unregelmäßiges Tiefenwachstum mit Verschwundensein der basalen Zellschichten vor. Alles ist, wie wir dies nun schon oben beschrieben. (Herde mit großen atypischen Zellen ohne deutliche basale Anordnung und mit einem Beginn von Tiefenwachstum.) Die Zellen sind in diesen Gebieten groß und verhornen schnell, so daß die äußersten Zellen oft direkt gegen die Zellen anliegen, die schon in Horn übergegangen sind. Vereinzelt sehen wir auch Horn in der basalen Zellenreihe.

Maus 297, Stückchen A, rechts: Eine kleine Erhebung, die fast ganz aus Horn besteht und an der wir noch die Grundform einiger hypertrophischer Haarsäckchen erkennen. In dem durch das Zentrum der Abweichung gelegten Schnitt sehen wir 3 Haarsäckchendurchschnitte, die starke Ausdehnung zeigen. Das am weitesten links befindliche ist aus hellgefärbten großen Zellen aufgebaut und zeigt in seinen basalen Zellen eine so unregelmäßige und pseudo-alveoläre Begrenzung, daß man durch das atypische Bild überrascht wird. Man bemerkt hier eine sehr starke Wucherung von Gefäßen, die überall zwischen die Epithelzellen eindringen. Eine basale Anordnung kommt in diesen Gebieten nicht zustande. Auffallend ist die sehr unregelmäßige Verhornung der Zellen. Es besteht keine scharfe Grenzlinie mehr zwischen Horn und lebenden Zellen, wie sich dies sonst so deutlich bei der gewöhnlichen Hypertrophie zeigt; nur ist zu konstatieren, daß sich das Horn sehr unregelmäßig ausbreitet. Bildung von Horn kommt sogar in den äußersten Zellen der Zellkomplexe vor, so daß es direkt gegen das Bindegewebe anzuliegen kommt.

Hier liegt also ein Fall vor, bei welchem in einem beschränkten Gebiet eines Herdes von schnellem Wachstum, die basale Zellenreihe ganz verschwunden ist, die Umrisse bizarr werden und die Zellkomplexe durch Hineinwachsen von Gefäßen völlig auseinandergebracht werden, während die atypischen Zellen das bizarre Bild noch erhöhen.

Maus 292, Stückchen B (Abb. 35): Hier findet sich ein Gebiet, das aus mehreren papillomatösen Zellenwucherungen aufgebaut ist. Zwischen diesen letzteren finden sich noch kleine Stückchen nicht veränderten Deckepithels (bei A, multizentrische Entstehung der Epithelwucherung). Rechts sehen wir ein papillomatöses Produkt, links mehr eine reine Haarsäckchenhypertrophie. Es kommt viel Bildung von Hornstoff vor, der zu größeren und kleineren Kugeln angeordnet ist, die mit einem Streifen Plattenepithel umgeben sind. Es besteht nun ein Gebiet von Zellen (B) von breit kegelförmigem Bau und breit mit dem Oberflächenepithel zusammenhängend. Dasselbe ist aus Epithelzellen aufgebaut,

an denen man einen leichten Grad von Polymorphie und auch ungleiche Färbung der Zellen untereinander erkennt. Die basalen Zellschichten fehlen lokal in diesem Gebiete ganz. Auffallend ist die ungleiche Verhornung der Epithelzellen. Der Verhornungsprozeß kann sogar bis in die äußersten Zellen durchdringen. Die



Abb. 35. Maus 202, Stückchen B. Vergrößerung: 15 \times , rechts, Papilloma; links Haarsäckchenhypertrophie. Bei A, in der Zwischenpartie, normales Epithel. B: atypische Zellenpartie aus Haarsack hervorgekommen. *Musc.*: Musculus. Schwarz: Horn.

basalen Zellenreihen werden dann unterbrochen durch den Hornstoff. Die Epithelzellen zeigen zuweilen noch eine Andeutung des Stratum granulosum in der Form einer sehr feinen Punktierung direkt rings um den Kern. Die Zellpolymorphie ist ziemlich stark ausgeprägt. An vielen Stellen sehen wir Zellen, die gewöhnlich aussehen, aber sich durch 2 vollkommen normale Kerne auszeichnen.

Hier besteht also neben ein großes papillomatöses Produkt ein Produkt, das teilweise auch als Haarsäckchenwachstum zu erkennen ist und in ihm findet sich eine abgeschlossene Zellenpartie, die sich durch geringe Atypie, ungleiche Verhornung, ungleiche Färbung und Fehlen der basalen Zellschichten kennzeichnet.

Maus 227, Stückchen B (Abb. 36 u. 37): Es handelt sich hier um eine plateau-förmige Erhebung. Die Randgebiete derselben bauen sich aus hypertrophischen Haarsäckchen auf; das Zentrum dagegen zeigt eine stark verbreiterte Zellenpartie, die (wahrscheinlich) auch aus stark gewachsenen und nun deformierten Komplexen von Epithel aufgebaut ist, welche auf Haarsäckchen zurückgeführt werden müssen. Offenbar haben wir es hier mit einem Gebiet sehr schnellen Wachstums



Abb. 37. (Partie der Skizze Abb. 36.) Polymorphie der Epithelzellen, unregelmäßige Färbung der Epithelzellen. Unregelmäßigkeit der basalen Zellenreihen. Vergrößerung: 70 \times .

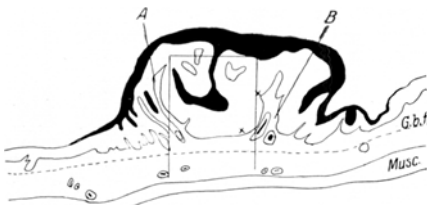


Abb. 36. Maus 227, Stückchen B. Vergrößerung: 16 \times . Zwischen A und B atypisches Epithel. Zwischen x und x keine deutliche basale Grenzlinie. G. b. f.: Grenze Bindegewebe-Fettgewebe. *Musc.*: Musculus. Schwarz: Horn, Haare.

zu tun, wodurch das Stroma, welches hier einst zwischen den Epithelzellenkomplexen vorhanden war, völlig zu einigen Fasern reduziert ist, die wir hier und da zwischen den Epithelzellen noch wiederfinden können. Die letzteren kennzeichnen sich nun durch eine deutliche Polymorphie, ungleiche Färbung und ungleiche Größe, wodurch besonders Zellen mit einem viele Male zu großen und zu

dunkel gefärbten Kern auffallen. Der Umriß dieses Kernes ist oft etwas gelappt; das Protoplasma ist meistens ausgedehnt und hell gefärbt. Merkwürdig ist es auch, daß wir die basalen Zellreihen nur sehr lokal antreffen. Eine typische Reihe basaler Zellen wird dann plötzlich von einem Gebiete unterbrochen, in welchem von einer basalen Anordnung nichts zu bemerken ist. Die umrahmte Partie der Abb. 36 findet man mikrophotographisch in Abb. 37. Die Unterbrechung der basalen Zellreihen und die Polymorphie der Zellen findet man in dieser Abbildung deutlich wieder.

Hier ist ein Herd von starkem, aneinandergeschlossenem Zellenwachstum (Wegdrücken des Stromas), Zellenatypie, Zellenpolymorphie, Zellen mit Riesenkernen und lokal völligem Verschwindensein der basalen Zellschichten vorhanden. Tiefenwachstum fehlt hier noch ganz.

Stellenweise findet sich sehr starke Zellenpolymorphie mit sehr ungleich großen Zellen; unmittelbar neben großen Epithelzellen finden wir sehr kleine Zellchen. Die Epithelzellen zeigen höchst irreguläre Verhornung, die zuweilen ganz an der Außenseite der Zellkomplexe auftritt.

Maus 233, Stückchen A: Hier besteht ein papillomatöses Zellenwachstum, das sich ziemlich steil



Abb. 38. Maus 297, Stückchen B. Papillom mit atypischem Epithel. Siehe Abb. 39, wo die Partie wiedergegeben ist. Vergrößerung: 14 ×. (Siehe Text S. 158.)

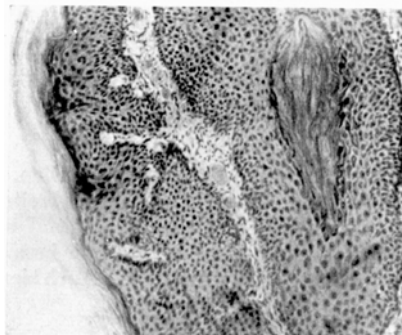


Abb. 39.
Maus 297. Stückchen B. Partie der Abb. 38. Geringe Atypie der Epithelzellen. Vergrößerung: 75 ×. (Siehe Text S. 158.)

erhebt. An einigen Stellen sehen wir, wie Haarsäckchenquerschnitte, die lokal keine Veränderung zeigen, gleichsam ein Emporziehen erkennen lassen. Im Zentrum des Schnittes findet sich ein völlig lose liegender Epithelzellenkomplex, der deutlich heller gefärbt ist als die Zellen des Papilloms und dessen Zellen etwas ungleich groß und ungleich stark gefärbt sind. (Die Serie ist nicht komplett genug, um erkennen zu lassen, wie dieser Zellenherd mit dem übrigen Epithel zusammenhängt, wohl aber genügt das Bild, um eine Zellenatypie in einem Tiefenepithelherd festzustellen.) In einigen derselben sehen wir 2 Kerne von normaler Form und Farbe. Die basalen Zellreihen sind lokal ganz verschwunden und an deren Stelle ist eine pseudo-alveoläre Randstruktur der äußersten Zellen gekommen.

Maus 227, Stückchen C, 2. Höcker: Ein papillomatöses Produkt, bei dem wir den Aufbau aus hypertrophischen Haarsäckchen erkennen. Überall scheinen die Zellen ruhig in ihrem wechselseitigen Verbande zu sein. Es finden sich in diesen Zellenherden mehrere Stellen, wo die Zellen größer werden und heller gefärbt sind, auch wohl etwas ungleicher gefärbt; kurz, es kommen hier mehrere Stellen von Atypie vor. In diesen Gebieten schwellen die Zellen stark; die Kernpolymorphie ist im allgemeinen stärker als die Zellenpolymorphie. Hier und da findet sich eine Andeutung eines kleinen Hornringes rings um den Kern. Auch sehen wir Zellen

mit 2 Kernen. Diese Zellengebiete gleichen vollkommen demjenigen, was wir bei Maus 231 C beschrieben.

Maus 297, Stückchen B (Abb. 38 u. 39, S. 156): Ein turmförmiges Papillom. Das selbe ist völlig mit intaktem Epithel bekleidet und zeigt zentral eine Zellenpartie mit starker Verhornung, die breit mit dem Oberflächenepithel zusammenhängt, während das Horn mit dem oberflächlichen Horn in Zusammenhang steht (gewachsenes Haarsäckchen?). Der Grund, daß wir dieses Papillom in diese Gruppe



Abb. 40. Maus 301. (Stückchen A.) Atypisches Epithel zwischen B u. C. (Siehe Text.) Schwarz: Horn, S = Stromainseln im Epithelgewebe. Vergrößerung: 16 ×.

unterbringen, liegt darin, daß in großen Gebieten des Epithelzellenwachstums eine hervortretende Atypie mit starker Vergrößerung der Epithelzellen, sowie einer ungleichen Vergrößerung und ungleichen Färbung dieser Zellen besteht. Hier kommt eine Veränderung der Zellen im ganzen Papillom vor, während diese sich bei Maus 231 C nur über die Hälfte des Papilloms erstreckte. Die Atypie der Zellen beschränkt sich nicht allein auf die zentralen Zellen, sondern

erstreckt sich auch auf diejenigen Zellen, welche direkt den äußersten anliegen.

Maus 299, Stückchen A: Eine breitgestielte, kleine Geschwulst, die einen ganz ruhigen Eindruck macht. Zentral ist eine Partie, die sehr hell gefärbt ist. Die aufbauenden Zellen sind groß; die basalen Zellschichten kennzeichnen sich nicht mehr so, wie wir dies sonst sehen. Auch hier findet sich ein massales Zellenwachstum

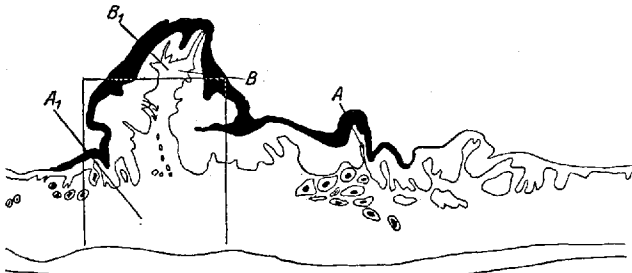


Abb. 41. Maus 297. Stückchen A. Vergrößerung: 18 ×. Schwarz: Horn. Zwischen A B und A₁ B₁, atypisches Epithel. Die umrahmte Partie ist in Abb. 42 wiedergegeben.

mit Verschwundensein der basalen Zellschichten und deutlicher Atypie der Zellen; und auch hier tritt wieder die sehr unregelmäßige Verhornung zutage, wobei wir die Hornbildung in den äußersten Zellen der Zellkomplexe wahrnehmen.

Maus 301, Stückchen A: Ein schön gestieltes, papillomatöses Gebilde. (Abb. 40.) Überall bemerkt man eine starke Verhornung und zwischen den Epithelzellenkomplexen ein bizarr geformtes Stützgerüst von Bindegewebe. Im Gebiete zwischen den Linien B und C sind die Epithelzellen groß, die Zellen sind deutlich atypisch und an der Außenseite der Komplexe erkennt man, daß die basalen Zellschichten verschwunden sind. Dies alles sind sehr typische Kennzeichen einer beginnenden Atypie in diesem Gebiet, wie wir diese auch in den vorigen Fällen antrafen. Die

Zellen sind auch hier ungleich groß, und ebenfalls findet sich hier eine schnelle „Reifung“ der Zellen, wodurch direkt innerhalb der basalen Zellen solche zu liegen kommen, die schon Hornstoff bilden (siehe Abb.). Auch in diesem Fall ist eines der Hauptkennzeichen der Atypie die außerordentlich schnelle „Reifung“ der Zellen.

Maus 297, Stückchen A (links) Abb. 41 u. 42). Hier liegt eine unregelmäßig gefaltete Hautoberfläche vor, von runder Form und etwas erhaben, die exzentrisch eine spitze Erhebung zeigt. Mikroskopisch sieht man hier einen Prozeß von lokalem Epithelwachstum, das namentlich zwischen *A* und *B* und A_1B_1 sehr stark ist (siehe Abb. 41) und offenbar im Fortschreiten die Haarsäckchen in diesem Gebiete verdrängt hat. Das untenliegende Stroma ist sehr reich an Gefäßen, die mit Blut überfüllt sind. Die Gefäße wuchern so stark, daß sie zwischen die Epithelzellen zu liegen kommen (siehe Abb. 42, eine Partie der Abb. 41) und man also an mehreren Stellen Epithel und Gefäßwand direkt gegeneinander liegen sieht (bei *A*).

Das gewucherte Epithel in diesem Gebiet zeigt eine beginnende Atypie. Die Zellen sind nicht allein viel größer als normale Zellen, sondern auch deutlich ungleich groß und haben vereinzelt 2 Kerne. Jede Anordnung der äußersten Zellen fehlt stellenweise gänzlich. Es ist nun sehr wichtig, daß wir in dem Stroma des Epithelhügelchens direkt neben den Capillaren — und vereinzelt auch in denselben? — lose Epithelzellenpröpfchen antreffen, Komplexe von Zellen, die den Epithelzellen ähneln und in Häufchen von 6—8 auftreten, also völlig lose von dem darüberliegenden Epithel gelegen sind (bei *B*, Abb. 42). Wir vermuten einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen dieser losen Zellen und dem aufliegenden Epithelgebiet, wo die Zellen atypisch sind und die Gefäße so intensiv zwischen dem Epithel wuchern. Müssen wir hier nicht schon von Krebs reden?

Maus 233, Stückchen B: Hier findet sich eine Epithelzunahme auf breiter Basis, die völlig aus Haarsäckchenhypertrophie entstanden ist. An drei Stellen erkennen wir in den basalen Zellenpartien eine Atypie, ein Verschwindensein der basalen Zellschichten und eine Randbegrenzung des Epithels, die man als eine pseudo-alveoläre bezeichnen könnte. Hier und da werden Blutungen im Epithel angetroffen. In den atypischen Zellpartien bemerkt man noch zuweilen Stellen, wo eine Zelle zentral in eine andere zu liegen kommt. Wenigstens im Schnitt macht es diesen Eindruck; es entsteht dann Ähnlichkeit mit den sog. „Vogelaugen“. Hier ist also in einem Gebiete von Haarsäckchenwachstum an 3 Stellen deutliche Atypie der Zellen vorhanden mit Verschwindensein der basalen Zellschichten.

Maus 301, Stückchen B: Eine flache Erhebung, die im ganzen als ein gutartiges Epithelwachstum, Haarsäckchenhypertrophie usw. aufzufassen ist. An 2 Stellen findet sich ein unregelmäßiges Tiefenwachstum von Epithelzellen, die zu Zellkomplexen vereinigt und deutlich aus atypischen Epithelzellen aufgebaut sind. Indessen ist an der Außenseite dieser Zellenalveolen hier und da noch sehr deutlich eine Anordnung anzutreffen, während an anderen Stellen die Außenseite



Abb. 42. Die umrahmte Partie der Abb. 41. Vergrößerung 55 \times . *V:* Gefäße. Schwarz: Horn. Bei *A* dringen die Gefäße in dem Epithel ein. Bei *B* atypische Epithelalveolen im subepithelialen Gewebe. Auch lose Zellenkomplexe in den Capillaren (?).

auffallend unregelmäßig strukturiert ist. Obwohl dieser Fall vielleicht zu den Carcinomen gerechnet werden kann (mit multiplem Ursprung), haben wir geglaubt, ihn noch in diese Gruppe unterbringen zu müssen, der Kleinheit wegen.

Zusammenfassung dieser Gruppe.

Im vorstehenden haben wir alle diejenigen Fälle von Epithelwachstum zusammengetragen, in denen wir neben der grob anatomischen Struktur, wie diese unter Gruppe I beschrieben wurde, auch im Epithel aufgenommene Zellenherde konstatierten, die wir mit dem „nahenden Entstehen“ von Krebs in Zusammenhang gebracht haben. Ja, in einigen Fällen würde man bereits von einem beginnenden Krebs sprechen können.

Die bei dieser Gruppe beobachteten Erscheinungen bestehen darin, daß wir in einem Teile des papillomatösen Wachstums (evtl. Haarsäckchenwachstum) Veränderungen finden, welche sich durch die folgenden Besonderheiten charakterisieren:

1. Die Zellen erfahren eine ungleiche Vergrößerung, wobei man meistens den Eindruck bekommt, daß sich Protoplasmakörper und Kern proportional vergrößern. Die basalen Zellen beteiligen sich in der Regel gar nicht oder nur wenig an dieser Vergrößerung.

2. Die Zellen sind untereinander nicht mehr gleich gefärbt.

3. Die basalen Zellenreihen werden unregelmäßig. Wir sehen die sehr regelmäßigen basalen Zellenreihen in diesen Gebieten zuweilen plötzlich durch Zonen unterbrochen, in welchen die Zellen sehr unregelmäßig angeordnet sind. Und vereinzelt sahen wir dann, daß lose Zellgrüppchen in das darunterliegende Stroma zu liegen kamen.

4. Die Verhornung der Zellen tritt nicht mehr ausschließlich zentral in den Zellkomplexen auf, so daß die Hornschichten und die Streifen der lebenden Zellen, die sich sonst scharf voneinander abgrenzen, nun in regelloser Weise durcheinanderlaufen. Wir finden also das Horn sehr unregelmäßig zwischen den Epithelzellen zerstreut und oft schon direkt an und in den Zellen, die gegen die basalen Zellen an gelagert sind.

Dies deutet auf einen sehr schnellen und unregelmäßigen Verhornungsprozeß hin. Ein vereinzelt Mal meinen wir im Protoplasma der Zellen — und selbst teilender Zellen — Horn angetroffen zu haben, eine Erscheinung, die man in gewöhnlichem Epithel niemals findet. Alle diese Wahrnehmungen weisen darauf hin, daß in diesen Gebieten von Atypie, die wir präcarcinomatös nennen müssen, die physiologische Stufe „lebende basale Zelle zu Hornzelle“ nicht richtig ist.

5. Wo die basale Zellenreihe verschwunden ist, wird meistens eine alveoläre Begrenzung der äußersten Zellen erkennbar.

6. Im allgemeinen findet sich in diesen Gebieten von Zellatypie in dem darunterliegenden Bindegewebe eine starke Gefäßneubildung, und ein vereinzelt Mal sahen wir diese so stark, daß die Gefäße auch zwischen die Epithelzellen wuchern.

Herde von Atypie, wie wir diese oben beschrieben und welche sich durch die in den Punkten 1 bis 6 beschriebenen Eigenschaften kennzeichnen, treten oft multipel auf. Man bekommt in den Präparaten sehr stark den Eindruck, daß diese Atypie nicht von einer Zelle oder einem Zellkomplex ausgeht, sondern daß sich ein großer Teil, ja sogar das ganze Papillom oder Haarsäckchenhypertrophie an dieser Atypie beteiligt. Sehr typisch sind in dieser Hinsicht auch die Fälle, wo sich die Atypie über ein Haarsäckchenwachstum ausbreitet, während die daneben gelegenen Haarsäckchen nur eine Hypertrophie ohne Atypie aufweisen.

Infolge der chronischen Einwirkung von Teer haben wir auf der Mäusehaut eine Anzahl Veränderungen entstehen sehen, die wir folgenderweise einteilen können:

1. *Epitheliales Wachstum* (Papillome, Haarsäckchenhypertrophien, Talgdrüsenhypertrophien), darunter als Untergruppe: Dasselbe mit Herden schnellen Wachstums. Es handelt sich in diesen Fällen immer um ein Wachstum nach außen. Es besteht kein Tiefenwachstum, keine Atypie der Zellen, kurz, wir erkennen in diesem Wachstum nur ein gutartiges Zellenwachstum.

2. *Epitheliales Wachstum*, bei welchen wir auch Herde schnellen Wachstums finden, die aber deutliche Atypie von Zellen zeigen. Diese Atypie charakterisiert sich durch die oben beschriebenen Eigenschaften, unter welchen insbesondere die Unregelmäßigkeit in der Verhornung der Zellen und das oft beginnende Tiefenwachstum auffallen.

3. *Epitheliales Wachstum bösartigen Charakters*. Dieses nimmt seinen Ursprung aus den Zentren des unter 1 genannten Wachstums. Es kennzeichnet sich durch ein Tiefenwachstum atypischer Zellen. Im allerersten Anfang erkennen wir das Auswachsen aus Herden in dem epithelialen Wachstum, wie unter 2 beschrieben wurde. Nicht selten können wir einen multiplen Beginn des Tiefenwachstums feststellen.

Aus verschiedenen Gründen glauben wir die sub 2 genannten Herde zu den präcarcinomatösen Erscheinungen rechnen zu müssen. Wir gehen dabei von der Beobachtung aus, daß das Krebswachstum in der sub 1 bezeichneten Herde (also aus Papillomen oder Haarsäckchentrophien) seinen Ursprung nimmt. Nun haben wir in einem gewissen Zeitraum der fortgesetzten Teerbehandlung (ungefähr 14 Tage) eine große Anzahl Prozesse auf der Haut entstehen sehen. Ein Teil derselben zeigte ein rein papillomatöses Wachstum, ein anderer Teil ließ ein Carcinom erkennen, das auf der Basis eines Papilloms entstanden war. Wir sahen also das Carcinom sekundär zu primärem, gutartigem, epithelialem Wachstum entstehen. Und in der Tat dürfen wir also erwarten, daß während dieser kurzen Zeit auch eine Anzahl

allererster Beginnstadien von Krebswachstum auftreten wird, wenn wir eine ganze Reihe Mäuse zugleich töten. Fälle von kleinsten Krebsen haben wir beobachtet und in Gruppe III untergebracht (kleinste, in gutartigem epithelialen Wachstum entstandene Krebse). Ferner wurde eine Anzahl Papillome angetroffen, welche Erscheinungen aufwiesen, die nicht mehr unter Gruppe I und eigentlich auch nicht zu Gruppe III gerechnet werden können. Es wären nämlich in diesen Papillomen Herde von Zellen vorhanden, die man als atypische Zellen bezeichnen muß und welche nicht selten einen allerersten Beginn oder eine Andeutung von Tiefenwachstum erkennen lassen. Wir haben diese nun in Gruppe II untergebracht, womit schon wir ausdrücken wollten, daß wir letztere als Übergangsgruppe von I nach III betrachteten. In der Tat gibt uns der kurze Zeitraum, in welchem wir die Veränderung — papillomatöses Wachstum in bösartiges Wachstum — auftreten sehen, Gelegenheit, eine Anzahl Fälle zu sammeln, in denen wir die ersten Veränderungen, die zu malignem Wachstum führen, festlegen können.

Auf dieses „Präcarcinom“ komme ich unten noch zurück.

An der Hand unseres Materials haben wir uns nun die folgende Vorstellung von dem Sachverlauf bei dem Entstehen des Teercarcinoms gebildet: Während einer Periode von zehn bis zwölf Wochen nehmen wir als einzige Veränderung wahr, wie die Epithelschicht der Haut diffus dicker wird. Im Laufe der Teerbehandlung wird nämlich die anfangs rosa gefärbte Mäusehaut immer weißer und undurchscheinender. Nach durchschnittlich zehn bis zwölf Wochen entstehen auf der Haut kleine Fleckchen, als platte halbkugelige Oberhautverdickungen, die sich meistens scharf von der Umgebung abheben. Ihre Anzahl wechselt ist aber meistens weniger als zehn. Mikroskopisch erweisen sie sich als Gebiete lokalen Epithelwachstums (Deckepithel oder Haarsäckchen oder vereinzelt auch Talgdrüsenepithel). Aus einem Teile dieser Fleckchen entstehen stets größer werdende Papillome, in denen *früh* oder *spät* das Carcinom — das atypische epitheliale Tiefenwachstum mit Gewebestruktur — auftritt. Dies kann so *früh* geschehen, daß wir kleine kuppelförmige Erhebungen zu Krebsgeschwüren werden sehen, und es kann so *spät* auftreten, daß wir die inzwischen zu Papillomen ausgewachsenen Erhebungen (oder papillomartige Gebilde) abfallen und verschwinden sehen, während an ihrer Stelle ein *ulcus carcinomatosum* zurückbleibt. Und mikroskopisch finden wir hier den Sachverlauf zurück, indem das im Papillom entstandene Carcinom den Stiel durchwuchert und das Papillom zum Absterben gebracht hat. Wir können also konstatieren, daß Krebswachstum im Zentrum eines gutartigen Wachstums entsteht, denn auch in den frühesten Krebsen, die wir erhielten, war stets ein in einem hypertrophischen Epithelhügelchen gelegenes zentrales Tiefen-

wachstum vorhanden¹⁾. Kleinste Krebse sahen wir aus Epithelzellenherden im gutartigen epithelialen Wachstum entstehen, die sich durch hell gefärbte atypische Zellen kennzeichneten, welche Atypie wir schon oben beschrieben.

Das Teercarcinom entsteht — früh oder spät — aus einem epithelialen Wachstum, das allen Anzeichen nach den Eindruck macht, ein gutartiges epitheliales Wachstum zu sein (Papillom, Haarsäckchenwachstum, Talgdrüsenwachstum). Das Wachstum durch Teer hervorgerufen, sehen wir dann wieder angreifen am Deckepithel, dann wieder am Haarsackepithel, dann wieder am Epithel der Talgdrüsen.

Das Wachstum des Deckepithels (Papillom), das Haarsäckchenwachstum und das Talgdrüsenwachstum, entsteht auf einem beschränkten Gebiet. Man kann sagen, daß das Wachstum nicht von einer Zelle ausgeht, sondern das man für das gutartige Wachstum einen multicellulären Beginn, ja ein multizentrisches Entstehen annehmen muß. Dies zeigt sich wohl am deutlichsten aus dem Wachstum, der von Haarsäckchen ausgeht. Dann sahen wir in einem Gebiet nicht ein Haarsäckchen, sondern eine ganze Gruppe Haarsäckchen hypertrophisch werden, oder besser gesagt, von einer Gruppe von Haarsäckchen, die dicht zusammenliegen, fängt der obere Teil an zu wuchern, während der tiefere Teil der Haarwurzel zuweilen völlig passiv bleiben kann. Hieraus ersieht man wohl am besten, daß das gutartige epitheliale Wachstum, welches dem Krebswachstum so deutlich vorangeht, multizentrisch und also auch multicellulär beginnen muß. Doch auch im beginnenden papillomatösen Wachstum erkennen wir den multicellulären Anfang. Ferner ergibt sich der multizentrische Ursprung aus dem ziemlich häufigen Auftreten multipler papillomatöser Wucherungen dicht beieinander, das wir erst bei mikroskopischer Untersuchung wahrnahmen. Es sei also zunächst festgelegt, daß nach zehn bis zwölfwöchiger Teerbehandlung auf der Haut Fleckchen lokalen Wachstums entstehen, die multicellulär und oft auch deutlich multizentrisch ihren Ursprung haben. Zweitens haben wir konstatiert, daß in jenem epithelialen Wachstum an mehreren Stellen Herde schnellen Wachstums und Herde atypischer Zellen vorkommen. Diese atypischen Zellherde können also auch wieder multizentrisch auftreten, und da wir oft ganze Teile von Papillomen aus diesen atypischen Herden aufgebaut sehen, die übrigens ganz in den normalen Verband eingeschaltet sind, können

¹⁾ In sehr vereinzeltten Fällen fragt man sich, ob nicht ein primäres krebziges Tiefenwachstum vorhanden ist. Wir haben ein solches schon eher angenommen (Zeitschr. f. Krebsforsch. 18, 279, Abb. 23) und meinen, auch später ein derartiges Wachstum angetroffen zu haben. In der hier beschriebenen Serie haben wir es aber nicht wahrgenommen. Wenn in der Tat ein primäres carcinomatöses Tiefenwachstum vorkommt, also ohne ein hypertrophisches Vorstadium, dann ist es in jedem Falle sehr selten.

wir somit auch wohl sagen, daß die Herde atypischer Zellen multizentrisch entstehen. Der dritte Punkt ist nun das Entstehen des Carcinoms. Sehr deutlich konnten wir das multizentrische Auswachsen in Papillome feststellen, und da wir auch in kleinsten Krebsen ein mehrfaches Tiefenwachstum — sei es denn auch auf einem beschränkten Gebiete aus einem Herde atypischer Zellen — wahrnahmen, sagen wir, daß auch kleinste Krebse multicellulär entstehen können.

Wir können dies alles folgenderweise zusammenfassen: Wir sehen also durch Teer ein *multizentrisches* und *multicelluläres* Wachstum entstehen, das wir als gutartiges epitheliales Wachstum bezeichnet haben, hieraus entwickelt sich ein *multizentrisches* und *multicelluläres* Wachstum atypischer Zellen (atypische Zellenherde), und aus diesem geht wieder oftmals ein *multizentrisches* und *multicelluläres* carcinomatöses Wachstum hervor.

(Das „Multizentrische“ in diesen Sätzen müssen wir festlegen als Wachstumszentren, die sehr dicht zusammengelegen sein können.)

Um die morphologischen Veränderungen der Epithelzellen, die zu Krebs führen, noch näher studieren zu können, haben wir nebeneinander gestellt:

1. ein Stückchen einer normalen Mäusehaut,
2. ein Stückchen einer Mäusehaut, die 20 mal geteert wurde,
3. ein Stückchen der Epithelschicht eines Papilloms,
4. ein Stückchen aus einem Herd schnellen Wachstums,
5. ein Stückchen eines atypischen Epithelherdes,
6. ein Stückchen eines Carcinoms.

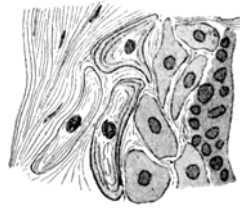
Alle diese Figuren haben wir Präparaten entlehnt, in welchen ein Teil der basalen Zellschicht wiedergegeben ist, mit den darüber gelegenen Zellschichten bis zur Oberfläche, eventuell bis in die Hornschichten. Alle Figuren sind in 250facher Vergrößerung gezeichnet, und bei allen Figuren sind die basalen Zellschichten unten und die Oberfläche, eventuell die Hornschichten oben wiedergegeben. Die Figuren sind genaue Umrißzeichnungen der Zellen mit ihren Kernen, und im übrigen etwas schematisiert.

Abb. 43A gibt die normale Mäusehaut wieder. Man sieht eine Reihe basaler Zellen, die Kerne sind deutlich, die Zellgrenzen untereinander nicht zu sehen. Unmittelbar darüber bemerkt man eine dünne Hornschicht und hier und da eine sehr dunkel gefärbte Zelle (Kernrest!) zwischen den basalen Zellen und der Hornschicht. In der normalen Mäusehaut geht die Verhornung sehr scharf aus den basalen Zellschichten hervor. Von dem *stratum granulosum* ist nur eine Andeutung vorhanden in der Form vereinzelter, dunkel gefärbter Zellenreste zwischen Horn und basalen Zellschichten.

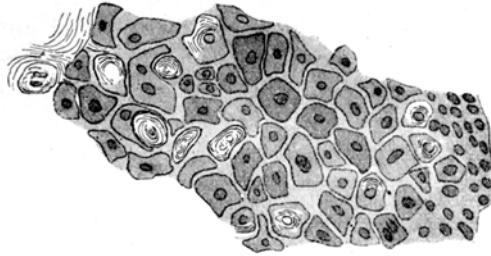
Abb. 43 B zeigt eine Haut, die 20 mal mit Teer bepinselt ist. Zunächst fällt die Dickenzunahme der Epithelzellenschicht auf. Diese Zunahme kommt auf Rechnung einer dickeren Hornschicht und einer breiteren basalen Zellschicht, die nun nicht mehr eine Zellenreihe, sondern zu einer kompletten Zellschicht geworden ist, während zwischen diese beiden eine Zellschicht getreten ist, wie wir die als *stratum granulosum* im menschlichen Epithel kennen. Die Zellen der letzteren werden nach oben hin immer platter und dabei immer dunkler gefärbt. Da man in einer Haut, die 20 mal geteert ist, vielmehr

Kernteilungsfiguren findet als in einer normalen Haut, ist etwas dafür zu sagen, in dem Teer einen Stoff zu sehen, der die Zellteilung anregt. Hinzu kommt auch noch, daß die geteerte Haut durch die schützende Wirkung des Teeres von selbst weniger leicht Teile abstoßen wird als die nicht geteerte Haut, so daß beide Einflüsse für die Breitenzunahme der Epithelzellenschicht durch Teerwirkung Bedeutung haben können.

Abb. 43 C stellt eine Partie Zellen eines Papilloms dar. Die epitheliale Bekleidung hat noch wieder mehr an Breite zugenommen. Aber besonders fällt nun auf, daß die aufbauenden Zellen soviel größer geworden sind. Diese Größenzunahme findet nicht so sehr ihren Grund in den basalen Zellschichten, sondern vielmehr in den darübergelegenen Zellen. Ferner sehen wir zwischen den Zellen der basalen Zellschichten und den Zellen des *stratum granulosum* eine Zellenzone eingeschaltet,



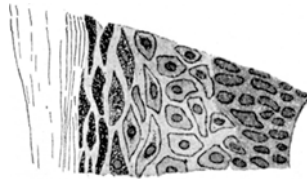
F. Randzone eines Krebses. Vergrößerung: 250 x.



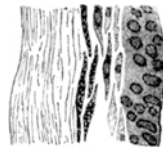
E. Epithel eines Wachstumszentrums mit *Athyra*. Vergrößerung: 250 x.



D. Epithel eines Wachstumszentrums. Vergrößerung: 250 x.



C. Epithel eines Papilloms. Vergrößerung: 250 x.



B. Epithel. Nach 20mal. Teerapplikation. Vergr.: 250 x.



A. Epithel. Normale Mäusehaut. Vergrößerung: 250 x.

Abb. 43 A—F.

wo die Zellen größer werden und nun auch einen deutlichen Abstand untereinander zeigen, eine Erscheinung, die man nicht bei den darunterliegenden Zellen der basalen Zellschichten (*Stratum germinativum*) bemerkt. Die Größenzunahme ist das Auffallende derjenigen Zellen, welche die epitheliale Bekleidung des Papilloms bilden.

Abb. 43 D stellt eine Partie aus demjenigen Teile dar, den wir Wachstumszentrum genannt haben. Die Zellen sind wieder um ein Vielfaches größer geworden. Die Zellen, die wir zu dem *stratum granulosum* rechnen, zeigen nur eine feine Punktierung unmittelbar um den Kern herum. Die Verhornung ist nun nicht mehr so schön linienförmig begrenzt wie in den vorigen Fällen, sondern ist nun auch viel mehr zwischen die obersten Zellen eingedrungen.

Abb. 43 E entstammt einem Herd von *Atypie*. Die Zellen sind ungleich groß, die größten aber nicht größer als in Abb. 43 D. Die basalen Zellen haben nicht an Größe zugenommen. Das Auffallende ist nun — neben einer ungleichen Färbung der Zellen — daß wir den Verhornungsprozeß sehr unregelmäßig werden sehen. Neben Zellen, die wie normale Zellen gefärbt sind, bemerken wir Zellen, welche sich ganz in Hornmassen verwandelt haben. Auch glaubten wir hier und da intracellulär Horn gebildet zu sehen, und dann meistens direkt um den Kern herum. Ein sehr vereinzelt Mal meinten wir sogar Hornbildung in Zellen zu bemerken, die eine mitotische Figur des Kernes zeigen. Die Verhornung kann in Zellen auftreten, die unmittelbar bei den basalen Zellschichten liegen, während Zellen, welche viel „höher“ gelegen sind, noch vollkommen die Färbung wie „lebende“ Zellen zeigen.

Abb. 43 F stellt eine Partie aus einem *Carcinom* dar. Unmittelbar über den basalen Zellen — die im Vergleich zu den basalen Zellen der normalen Haut nicht viel vergrößert sind — sieht man nun große Zellen, zwischen denen sich viel Horn findet und die teilweise auch selbst schon in die Verhornung aufgegangen sind. Die Zellen sind sehr ungleich groß und die Hornbildung erfolgt hier direkt gegen die basalen Zellschichten.

Mitosen in diesen Figuren haben wir nicht wiedergegeben. Man kann wohl sagen, daß sich die Mitosen, in den Abb. 43 A bis 43 F fortschreitend, mehr und mehr auch in den Zellschichten erstrecken, die nicht mehr ausschließlich zu den basalen gerechnet werden können¹⁾.

Was sagen uns diese Abb.? Bei den Krebsentstehungsprozessen treten Veränderungen in Größe der Zellen auf, an welchen aber die basalen Zellen nicht in dem Maße teilnehmen wie diejenigen Zellen,

¹⁾ In den Abb. 43 A—F haben wir die Zellengrenzen in den basalen Zellschichten nicht eingezeichnet, weil man diese Grenzen auch in den Präparaten nicht zu sehen bekommt. Man hat hier nur die Kerne in dem homogenen Protoplasma. Mehr nach „oben“ werden auch die Zellengrenzen deutlicher. Intercellularbrücken bekommt man nicht zu sehen.

welche als ihre Nachkömmlinge zu betrachten sind. Dabei tritt eine Polymorphie und eine ungleiche Färbung der Zellen auf; aber vor allem fällt eine Unregelmäßigkeit ihrer Verhornung auf. Da sich die teilenden Zellen nicht mehr ausschließlich auf die basalen Zellschichten beschränken, sehen wir direkt neben teilenden Zellen Hornbildung auftreten, welche letztere sogar bei den Zellen vorkommt, welche in und zwischen den basalen Zellschichten liegen. Im letzteren Falle sieht man also Horn direkt dem Stroma von Bindegewebe anliegen. Man könnte also sagen, daß sich die Veränderungen der Zellen des beginnenden Krebsprozesses namentlich in einer viel schnelleren und besonders unregelmäßigeren Verhornung äußern als normalerweise. Dieser Prozeß kann so stark sein, daß wir sogar in teilenden Zellen Hornbildung beobachteten.

Nunmehr wollen wir näher auf einige Fragen eingehen, die sich in Verband mit der Teerbehandlung selbst ergeben. Zunächst ist die Frage, wie lange der Teerreiz durchgeführt werden muß, um Krebs entstehen zu sehen. Es könnte doch wohl sein, daß der Keim zum Krebsprozeß bereits viel eher gelegt wird als wir dies makroskopisch wahrnehmen können. Wenn dies der Fall ist, würde es wahrscheinlich sein, daß wir auch bei einer viel kürzeren Teerapplikation Krebs entstehen sähen. Wir haben hierüber einige Versuche angestellt.

Eine Serie Mäuse wurde nur 8 mal (jeden zweiten Tag) geteert, eine zweite Mäuserihe 16 mal, eine dritte 24 mal usw. Nach dem Beendigen des Teerens wurden die Mäuse unbehelligt gelassen, um zu sehen, was nun ohne weitere Teerbehandlung aus ihnen werde. Es zeigte sich nun, daß alle Teerungen, die eingestellt wurden, ehe die kleinen multiplen Hauterhebungen entstanden, bezüglich des Entstehens von Krebs ein negatives Resultat ergaben. M. a. W. Will man Krebswachstum erzeugen, dann *hat man so lange Teer auf den Mäuserücken zu applizieren, bis die lokalen Herde von Zellenwachstum auftreten*. Waren diese Fleckchen lokalen Zellenwachstums einmal aufgetreten, dann konnte man mit dem Teeren innehalten. Auch ohne Teer entstand dann im weiteren Verlaufe wie von selbst das Carcinom. (Das Wachsen und Auswachsen in den unter Gruppe I, II und III beschriebenen Fällen erfolgt also ohne weitere Einwirkung von Teer.) Beendet man aber die Teerapplikation, *ehe* die Maus die lokalen Fleckchen von Zellenwachstum aufweist, und wartet man ab, dann entstehen im weiteren Verlaufe auch keine Stellen, wo Auswachsen erfolgt und also auch kein Krebs. Wohl sahen wir, daß sich die kleinen Auswuchsstellen meistens in einem konstanten Zeitraum nach dem Beginne des Teerens einstellten. Und je mehr wir mit diesen Versuchen uns beschäftigen, je mehr auch das Auge geübt wird, beginnende Wachstumsherdchen makroskopisch zu erkennen, desto

mehr sehen wir die Zeit des Entstehens konstant werden, und zwar entstehen die ersten Wachstumsherdchen des Epithels stets nach zehn bis elf Wochen¹⁾.

Wir können nun an dem Krebswachstum zwei Phasen unterscheiden. Die erste Phase ist diejenige, in der wir die Haut teeren und makroskopisch nichts bemerken. Die zweite Phase beginnt mit dem lokalen Auswachsen, in dessen Verlauf früher oder später das Carcinom auftreten wird. Die erste Phase dauert eine konstante Zeit; die zweite kennzeichnet sich durch große Unstetigkeit im Entstehen. Wir schrieben schon früher, daß wir früh oder spät im Wachstumsverlaufe Krebs erscheinen sahen. Der Teerreiz ist allein erforderlich während der vollen Dauer der ersten Phase.

Man fragt sich ferner, was geschieht, wenn man mit dem Applizieren von Teer fortfährt, nachdem schon die ersten Stellen beginnenden Auswachsens erschienen sind. In seiner Entwicklung schreitet der Prozeß dann ebenso fort; nur erhält man aus verschiedenen Versuchen, die wir hierüber anstellten, sehr stark den Eindruck, daß das Krebsentstehen aus jenen Auswuchsstellen sehr beschleunigt wird. Zwar ist auch jetzt noch eine große Veränderlichkeit bezüglich der Entstehungsdauer des Carcinoms zu konstatieren; aber nun entsteht Krebs im allgemeinen viel schneller als wenn man nicht länger mit Teeren fortfährt.

Die konstante Dauer der ersten Phase des Prozesses (bis die ersten Fleckchen auftreten) und der Umstand, daß hierfür ein permanenter Teerreiz erforderlich ist, läßt uns annehmen, daß die Veränderungen der Zellen, welche zu lokalem Auswachsen führen werden, allmählich erfolgen, wozu schon der Keim bei der ersten Teerapplikation gelegt wird. Denn nur so können wir uns die konstante Zeit erklären und auch den Umstand, daß ein permanenter Teerreiz in dieser Zeit notwendig ist. Bei dem eigentlichen Krebsentstehen aus diesen Auswuchsstellen — früh oder spät — bekommt man den Eindruck, daß Faktoren im Spiele sind, welche Veränderlichkeit bedingen.

Nach zehn bis zwölf Wochen Teerens sieht man also beginnende Fleckchen lokalen Zellenwachstums auftreten. Ihre Anzahl ist bei den verschiedenen Mäusen verschieden, aber selten größer als zehn. Nach zehn bis zwölf Wochen Teerens entstehen also auf der Haut — sagen wir — zehn „Hügelchen“ lokalen Auswachsens. Ich teerte durchschnittlich eine Oberfläche von 10 qcm und könnte also auch sagen, daß ich per qcm nach zehn Wochen *ein* Auswuchsfleckchen erhielt. Nun wird man in der Publikation *Murrays* und *Wogloms* überrascht durch die große Variabilität bezüglich der Zeit des Auftretens der ersten Veränderungen und dies steht also im Widerspruch zu unseren Befunden.

¹⁾ Wir arbeiten nur mit vollständig ausgewachsenen Tieren.

Bei *Murray* und *Woglom* beträgt die Minimumzeit 14 Wochen, während die von ihnen angegebene Maximumzeit für das Auftreten der ersten Veränderungen bis zu 14 Monaten geht. Dieser Unterschied zwischen *Murrays* und *Wogloms* Befunden einerseits und den meinigen andererseits beruht nun m. E. auf dem Unterschied in Technik. Abgesehen natürlich davon, daß wir andere Teersorten benutzten — wenn wir auch beide Gasteer verwandten — teerten *Murray* und *Woglom* einen Hautstreifen von 1 cm Länge und 1 mm Breite in der Medianlinie des Rückens, so daß bei ihnen die geteerte Oberfläche also 100mal kleiner ist als bei mir. Bei der relativ geringen Anzahl Auswuchsstellen in bezug auf die geteerte Oberfläche hatte *Murray* also viel weniger Aussicht, Auswuchsstellen in der Mindestzeit, die man hierfür anscheinend benötigt (zehn bis elf Wochen) auftreten zu sehen als ich, der ich durchschnittlich nur auf 1 qcm nach zehn Wochen ein Auswuchsfleckchen entstehen sah. Erst wenn *Murray* und *Woglom* eine geteerte Oberfläche von mindestens einem Quadratzentimeter wählen, werden auch sie in der Mindestzeit von zehn Wochen eine Auswuchsstelle entstehen sehen können. Solange sie eine bedeutend kleinere Oberfläche benutzen, werden sie nicht erwarten dürfen, in allen ihren Fällen eine gleiche Dauer der ersten Phase des Prozesses — bis zum Entstehen lokaler Wachstumsfleckchen — zu erhalten. Hinzu kommt noch, daß ich nur ein Fleckchen per qcm nach zehn Wochen angenommen habe. Obwohl es schwer ist, hierüber gute Anhaltspunkte zu erhalten, haben wir den Eindruck, daß diese Zahl eher ein Fleckchen auf 2—3 qcm sein müßte, so daß die Kleinheit der behandelten Oberfläche bei *Murray* und *Woglom* sehr augenfällig ist.

Schluß.

..... „it is clear that in the application of tar to mice a most promising method has been found for investigating the changes which normal cells undergo in becoming cancerous and the conditions under which this changes occur“..... So schrieben *Murray* und *Woglom* in ihrer schon oben genannten Mitteilung. Es braucht wohl kaum gesagt zu werden, daß wir diesen Worten nicht allein vollkommen beistimmen, sondern daß wir in dieser Studie schon auf einige Gebiete des Tumorentstehens hinweisen konnten, denen man ohne diese Experimentiermethode sehr schwer beikommen könnte. Die beim Teercarcinom durchgeführte Methode lehrt uns nicht allein das Krebswachstum in seiner jüngsten Entwicklung kennen, sondern hat uns auch präcarcinomatöse Veränderungen erkennen lassen. Und vor allem lehrt das Teercarcinom, daß die primären Veränderungen, die zu Krebs führen werden, im Epithel selbst gesucht werden müssen. — Wir können an dem Prozeß zwei Phasen unterscheiden, eine erste Phase, in der wir

makroskopisch nichts sehen, und eine zweite Phase, in der ein beginnendes lokales Epithelwachstum auftritt, das früher oder später zu Krebs führt. In dieser Studie haben wir uns mehr speziell mit der zweiten Phase des Prozesses beschäftigt. Ohne hier in Wiederholung zu verfallen, wollen wir hier allein darauf hinweisen, daß es sehr deutliche Anhaltspunkte dafür gibt, daß das Entstehen der Veränderungen, welche der Teer auf der Haut hervorbringt, Hypertrophie (Papillom, Atypie, Carcinom) multizentrisch und multicellulär sein kann. Vorläufig wollen wir zu den bestehenden Theorien über das Entstehen des Krebses im allgemeinen keine Stellung nehmen. Auch die erste Phase des Prozesses — die latente Phase — die notwendigerweise erst durchlaufen sein muß, wenn man Krebs auftreten sehen will, muß erst einem eingehenden Studium unterworfen werden. Wir hoffen darüber zu berichten.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Fibiger, J.*, Virchows Reiztheorie und die heutige experimentelle Geschwulstforschung. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 48/49. — ²⁾ *Bloch, B.*, und *Dreifuß*, Über die experimentelle Erzeugung von Carcinomen mit Lymphdrüsen- und Lungenmetastasen durch Teerbestandteile. Schweiz. med. Wochenschr. 1921. — ³⁾ *Bierich, R.*, und *E. Moeller*, Bemerkungen zur experimentellen Erzeugung von Teercarcinomen. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 42; siehe auch Zeitschr. f. Krebsforsch. 18. — ⁴⁾ *Murray, A.*, and *W. H. Wojlom*, VII. Scientific Report of the Imperial Cancer Research Fund. 1921. Experimental Tar Cancer in Mice p. 45. — ⁵⁾ *Teutschlaender, O.*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 8. — ⁶⁾ *Lipschütz, B.*, Zur Frage der experimentellen Erzeugung der Teercarcinome. Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 51. — ⁷⁾ *Roussy, G.*, Bulletin de l'association française pour l'étude du cancer. — ⁸⁾ *Deelman, H. T.*, Zeitschr. f. Krebsforsch. 18; Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. 66 II. 1921.

Anmerkung bei der Korrektur: In der neuen Arbeit von *B. Bloch* und *W. Dreifuß*: Über die künstliche Erzeugung von metastasierenden Mäusecarcinomen durch Bestandteile des Teerpeches, Archiv f. Derm. u. Syph. 140, 1922, findet man auch einiges über die Histogenese des Teerkrebses. Für eine kritische Besprechung dieser Arbeit war für mich keine Gelegenheit mehr. Es hat mich sehr überrascht, daß *Dreifuß* auf S. 55 seiner Arbeit schreibt: „Die primären Veränderungen bilden sich in dem ektodermalen Anteil des Hautorgans . . . Die Haarfollikel fehlen fast vollständig.“ Mit großer Bestimmtheit kann ich schreiben, daß nicht nur der ektodermale Anteil des Hautorgans, sondern auch das Epithel der Haarfollikel und selbst die Talgdrüsenzellen von den Teerstoffen „gereizt“ werden, alles wie ich das in dieser Arbeit beleuchtet habe.