Zur Aetiologie des Carcinoms.

Beitrag von

Dr. Josef Schütz, Frankfurt a/M.

Die Untersuchungen begannen 1885. Es war die Zeit, in welcher allgemein nach Bacillen und Coccen gesucht wurde, um die Ursache von solchen Krankheiten zu erklären, die klinisch den Eindruck einer Infectiouskrankheit machten. Obwohl sich meine pathologische Auffassung dagegen sträubte, machte auch ich mich auf die Suche, beim Carcinom Mikroorganismen zu finden. Den Symptomencomplex einer Infectiouskrankheit konnte und kann man der Krebskrankheit nicht gänzlich absprechen. Heute allerdings erscheint es mir selbst unbegreiflich, dass so viel Zeit, Mühe und Ausgaben auf ein Ziel von mir gesetzt wurden, dessen Nichtexistenz die einfache Ueberlegung hätte ergeben müssen. Es war aber auch ferner die Zeit, in welcher begonnen wurde, die Präparate lebendfrisch zu fixiren, in der man allgemeiner begann, die Proliferation wuchernder Gewebe, ihr Verhältniss zum Nachbargewebe, gewissermassen unter Beweis zu stellen und genau zu localisiren. Dies musste eine sicherere Fährte geben und die Beharrlichkeit der Untersuchung auch beim Carcinom gefangen nehmen.

In einer kleinen Monographie habe ich (1) im Juli 1890 das negative Ergebniss der mühseligen Streife festgelegt. Zwar hatte auch ich dreimal das heuristische Vergnügen, Mikroorganismen darzustellen (1. l. c., pag. 6 u. Fig. 1), einmal schlanke Stäbchen, ein zweites Mal runde regellos gruppirte Coccen, ein drittes Mal wetzsteinförmige sporenhaltige Bacillen. Aber derart seltene und ungleiche Befunde hatten natürlich absolut keine ätiologische Bedeutung.

Da all' die vielen Bacillen- und Coccenbefunde, welche frühere Autoren als regelmässige Begleiter des Carcinoms angegeben hatten, bei meinen Präparaten nicht auftraten, so trat bei mir die Reflexion in ihr Recht, das zu erwägen, was gegen die bacilläre Theorie des Krebses überhaupt spräche. Senger (2) contra Scheurlen hatte schon eine Reihe generalisirender Schlüsse gegen das Vorhandensein eines Bacillus im Carcinomgewebe überhaupt gezogen. Diesen Deductionen, die zu

wiederholen hier nicht der Platz ist, schloss ich mich an (cf. 1, l. c. pag. 8—11). Heute ist die Auffassung einer bacillären oder coccigenen Infection des Krebses ganz verlassen. Derlei Dinge sucht man nur noch in Granulomen.

Nicht so steht es mit dem Gedanken einer Inficirung der Epithelzellen durch einen Parasiten, durch amöboide, protozoen-, coccidienartige oder auch hefeartige Zellkörper. Er hat bis heute warme Anhänger und begann damals (1890) eine mächtige Entfaltung anzunehmen. Das Kunterbunt indessen, was man an totem, fixirtem, gerärbtem mikroskopischem Präparat für infectiöse Lebewesen ansprach, musste nach und nach sich gefallen lassen, als harmlose zufällige Saprophyten, als Zell- und Kerndegenerationen, fremde Beimengungen, Leukocytenansammlungen, zerfallene rothe Blutkörperchen angesprochen zu werden. Ich selbst (4) habe namentlich letztere im Präparate nach Fixation im Flemming'schen Gemisch verfolgen können und darthuu, dass sie mit den supponirten Parasiten Sjöbring's tinctoriell übereinstimmen. Da auch gegen die parasitäre Theorie eine Reihe von Bedenken sprechen (3) l. c., so ergab sich für mich der Schluss, dass auch diese Theorie, wenn auch nicht unmöglich, wie die bacilläre Theorie, so doch äusserst unwahrscheinlich sei und eines beweiskräftigen Inhaltes gänzlich entbehre. Die Zähigkeit, mit welcher trotz zahlloser Niederlagen die parasitäre Theorie immer wieder einmal auftritt, und dann immer wieder grosse Kreise zieht, hat wohl darin ihren Grund, dass es stets bedeutende Kliniker und Chirurgen gab und noch gibt, welche nach einer Erklärung der Malignität verlangen und in solchen Perioden selbst mit eigenen früheren gegentheiligen Anschauungen brechen.

Hat doch selbst ein Billroth (5), der Cylinderzellen in einer Lymphdrüse bei Metastasirung eines Cylinderzellenkrebses nur durch Verschleppung solcher Zellen zu erklären für möglich hielt, später (6) mit Begeisterung der infectiösen Theorie des Krebses das Wort geredet.

Schon in meiner ersten Veröffentlichung l. c. pag. 10 sprach ich die Ansicht aus, dass das, was man für Inficirung ansprechen zu müssen glaubte, von der Carcinomzelle selbst ausgehen müsse: das Vordringen in loco, vis à vis (Contactkrebs), per Metastasin, durch Ueberimpfung von Thier auf Thier derselben Species (Hanau), am Krebskranken auf gesunde Hautstellen desselben (v. Bergmann und Hahn), durch Spontaninficirung u. s. f. Diese Vorgänge sind, wie ich wiederholt betonte (3 l. c.), als Ausdrücke klinischer Bösartigkeit doch nicht identisch mit dem, was man Inficirung nennt.¹⁾ Das alles lässt sich vollständig erklären als Krebszellen-Implantation spontaner oder künstlicher Art.

¹⁾ Dass eine Krebszelle eine Nachbarzelle des physiologischen Gewebes inficirt hätte, ist bis jetzt von keinem Beobachter gesehen worden, eine carcinomatöse Umbildung der Nachbarzellen findet nicht statt, in diesem Sinne ist Krebs nicht ansteckend.

Ist aber die Krebszelle und das Carcinomgewebe selbst mit derartigen Eigenschaften ausgestattet, dann müssen auch histologische Verschiedenheiten gegenüber den gewöhnlichen Zellen und dem Gewebe des Mutterbodens sich zeigen und als solche auch eine grössere Beachtung verdienen.

Im Krebsgewebe (und auch im Sarcomgewebe) sah ich

1. viel mehr Mitosen, wie sonst unter normalen, regenerativen oder pathologischen Geweben. Nun, die Anzahl der Kerntheilungen ist einfach der Ausdruck jeder Proliferation, mögen es directe oder indirecte sein, sie sind derselben proportional, bei malignen Geschwülsten proportional der Malignität;

2. sah ich bei den malignen Geschwülsten, namentlich dem Carcinom, die Mitosen grösser als im physiologischen Muttergewebe. Die Geschwulstzelle ist also nicht nur proliferirend, sondern zeigt auch ein protoplasmatisches Wohlbefinden, von einzelnen besonderen Ausnahmen (1, l. c.) abgesehen, das directe Gegentheil von regelmässigen Zerfall- und Degenerationserscheinungen. Das protoplasmatische Uebergewicht der Krebszelle ist unverkennbar. Die Krebszelle selbst trägt den Stempel einer höheren Valenz an sich. Die von vielen, namentlich Hansemann (7, 8), bald darauf hervorgehobenen und auch von mir oft gesehenen Asymetrien, Chromatinanomalien, Riesenmitosen mit pluri-polaren Theilungen habe ich selbst als eine nur graduelle Steigerung jener Vergrösserung ätiologisch nicht in Betracht gezogen, aus dem einfachen Grunde, weil sie nicht die Mehrzahl bilden, sondern seltenere Vorkommnisse darstellen;

3. sah ich im Carcinom, weniger gleichmässig im Sarcom, bei ein und demselben Tumor oft in jedem Gesichtsfeld bei Durchmusterung eines Präparates Unterschiede der Mitosengrösse erheblicher Art, die sich deutlich mikrometrisch messen liessen, s. l. c. Fig. II, III, IV. Derartige Grössenunterschiede in ein und demselben Gewebe habe ich sonst nirgends wiedergefunden, auch nicht in gutartigen proliferirenden Geweben. Das ist für mich der eigentliche Ausdruck der Malignität des Gewebes als Ganzes, der Beweis der Entwicklung des Krebsgewebes aus normalem Gewebe. Bei Hypertrophien und Hyperplasien, Regenerativvorgängen, pathologischen, aber gutartigen Tumoren findet man Mitosen nur einer und derselben Grösse, wenigstens keine Differenzen, die nicht in der Verschiedenheit der Entwicklungsstufe oder der Lage der Schnittrichtung eine Erklärung fänden.

Gewiss haben vor mir und mit mir andere am Carcinom dasselbe beobachtet, aber als bekannte, jedem zugängliche, sich wiederholende Dinge keiner besonderen Betrachtung gewürdigt. Wie aber zum Sehact nicht nur der optische Vorgang genügt, sondern auch die gerichtete Aufmerksamkeit erforderlich ist, so ist auch zur Verwerthung einer wissenschaftlichen Thatsache nicht nur deren Wahrnehmung, sondern auch deren Werthabschätzung nöthig.

Sieht man also in einem mikroskopischen Bilde viele Mitosen in einem und demselben Gewebe, und weisen diese Mitosen Grössenunterschiede auf, so hat man sicher eine maligne Geschwulst und bei epithelialem Charakter ein Carcinom vor sich.

Ob ein Pathologe diese Thatsache zur Stellung einer histologischen Diagnose nicht nöthig hat, kommt für unsere ätiologischen Behauptungen wenig in Betracht, geradesowenig, wie dass die Umkehrung — nämlich das Nichtfinden jener Unterschiede, z. B. bei kleinzelligen Sarcomen — den diagnostischen Schluss rechtfertigen würde, dass der betr. Tumor nicht maligne sein könne.

Wir haben vorläufig nur feststellen wollen, dass den Zellen des Carcinomgewebes auch äusserlich gegenüber den Zellen des Mutterbodens Eigenschaften anhaften, die sie charakterisiren, und zwar an der einzelnen Zelle, wie im Zusammenhang miteinander, also als Bestandtheile eines veränderten Gewebes.

Sodann beobachtete ich die Mitosen des Carcinoms noch in Beziehungen zu anderen Zellen, bzgl. zum übrigen Gewebe.

Die Mitosen fanden sich stets am meisten in der Nähe der Blutgefässe, d. h. beim Carcinom vorwiegend an der Vegetationspitze und der äusseren Peripherie der Zellenzüge, beim Sarcom umgekehrt, im Centrum der Zellenherde, analog der Gruppierung der Sarcomzellen um die Blutgefässe.¹⁾

Ferner fanden sich in allen rasch proliferirenden Carcinomen grosse Mengen Wanderzellen, an fixirten Präparaten mit fractionirten (in directer Kerntheilung befindlichen) Kernen (s. l. c. pag. 18 und Fig. V) mitten zwischen den Carcinomzellen, häufig in der Nähe von Mitosen. Diese Ummengen Leukocytenemigranten geben dem Krebsgewebe ebenso wie die Vermehrung der Mitosen in demselben ein eigenartiges Gepräge. Nicht als wenn es mir, wie Alberts (9) es zu vermuthen schien, unbekannt gewesen wäre, dass derartige Wanderzellen häufig auch sonst im Epithel vorkämen — hatte ich doch selbst (s. l. c. pag. 19 u. 20) hierauf ausdrücklich aufmerksam gemacht — sondern ich sagte mir, dass diese Zellen — ganz im allgemeinen — mit der Mitosenbildung in einem Zusammenhang stehen müssten, eine Meinung, die ich damals nachträglich schon bei Cornil (11) und Klebs (12) u. A. ausgesprochen fand (s. l. c. pag. 18). Bei allen meinen späteren Beobachtungen pathologischer Gewebe, welche eine Vermehrung des Epithels zeigten, habe ich die Wanderzellen proportional der betr. Epithelproliferation vorgefunden. Ich kann den Satz aufstellen, den schon Pagenstecher (13) andeutete: Wo eine Vermehrung der Epithel-

¹⁾ Natürlich sind hiermit die Anfangsstadien, resp. jüngsten Ausläufer des malignen Gewebes und auch entsprechende Schnittrichtungen unterstellt. An alten Geschwulstherden gibt es meist überhaupt keinen sicheren Anhalt zur Orientirung.

zellen ist, werden im Epithel Wanderzellen gefunden, und zwar proportional der Epithelproliferation.

Eine schöne Illustration findet dieses Gesetz da, wo eine Epithelvermehrung schubweise stattfindet. So hat Kromayer (14) bei Psoriasis darauf aufmerksam gemacht, dass die Anzahl der Wanderzellen in einem directen Verhältniss zur Intensität des Psoriasisprocesses steht, was ich ebenfalls bestätigen kann.

Nähe der Blutgefässe, Leukocytenwanderungen, Vermehrung der Mitosen sind beim Carcinom, wie auch sonst bei der Gewebekonstruktion Dinge, die zusammengehören.

Was für eine Rolle die Leukocyten bei der Vermehrung des Epithels spielen — Chromatinlieferung (Klebs l. c.), Befruchtungsvorgänge (Schleich 15) — ist mir nicht gelungen festzustellen. Jedenfalls bleiben sie im Epithelgewebe, dringen manchmal in die Epithelzellen ein, sammeln sich in Haufen und zerfallen. Kein Wunder, dass man auch diese Leukocyten in den Krebszellen, ihre zerfallenen Kerne, ihre herdweise Ansammlung in Zellenzügen, im Centrum der Hornperlen, dazu benützt hat, um daraus eine ganze Naturgeschichte eines neuartigen Parasiten zu construiren.

Die Parasitendemonstrationen in der Krebsforschung sind nicht ohne positiven Werth geblieben. Sie haben in grosser Zahl Beweisstücke geliefert für Thatsachen, welche einer anderen Deutung bedurften.

So erschien mir (l. l. c. pag. 20 u. (8) l. c.) das häufige freie Vorkommen von rothen Blutkörperchen zwischen den Krebszellen, sowie von seltsamen Formen zerfallener Producte derselben im Protoplasma und den Kernen der Krebszellen, die sich deutlich nach Fixirung der Präparate in Flemming'schen Gemisch mit gewissen Tinctionen und auch ohne Tinction naturell darstellen lassen, von ätiologischer Bedeutung zu sein. Auch diese Dinge sind mit Parasiten, und zwar oft verwechselt worden. In der Parasitenliteratur des Krebses, die glücklicher Weise in der jetzigen Aera der Statistik und der experimentellen Forschung sich zu setzen beginnt, will ich nicht aufrühren; es hat wenig Zweck und würde nur ablenken.

Da ich nur beim Carcinom und Sarcom, hier aber häufig die Blutkörperchen mitten im gefässlosen Gewebe fand, so glaube ich annehmen zu dürfen, dass sie mit der Ernährung gerade der Zellen der malignen Tumoren in Bezug stehen, und, da nur beim Carcinom und Sarcom Mitosen variabler abnormer Grösse vorkommen, jene Blutkörperchen diese Mitosenbildung besonderer Art durch eine gänzliche Veränderung der Zellernährung bedingen, **also die Malignität grossziehen.**

Ich erblicke darin (l. l. c. pag. 19) eine Erweiterung der Anschauungen Rindfleisch's (16) und Waldeyer's (17), welche die durch chronische Reize erzeugte Vergrösserung des Gefässterritoriums und hierdurch bedingte Dehiscenz der Bindegewebsräume ein reichliches

Ausströmen von Nährmaterial für die Epithelien bewirken lassen, so dass diese wuchernd die sich vergrößernde Nährbodenfläche überziehen.

Mir drängte sich die Vorstellung auf, dass die maligne Geschwulstzelle aus einer gewöhnlichen Zelle entstünde, gradatim erstarkt und vergrößert eine höhere Valenz gegenüber den gewöhnlich ernährten Zellen erhielt und das nun gewonnene Recht des Stärkeren rücksichtslos ausübe, indem sie die schwächeren Gewebe einfach erdrücke.

Besonders bestärkt wurde ich in dieser Anschauung durch das in der Literatur nicht so ganz selten erwähnte Vorkommen von Carcinom und Sarcom gleichzeitig an ein und demselben Individuum.

Dies führte mich dazu, Betrachtungen über das Epithelwachsthum überhaupt anzustellen, mir die Frage vorzulegen, warum wächst das Epithel bei Wachstumssteigerung nicht ungeordnet in die Höhe, sondern meist in die Tiefe, warum treibt es bei den meisten benignen pathologischen Processen vergrößerte Retezapfen mit wohlgeordneten und uniform in den verschiedenen Schichten gestalteten Epithelien?

Gelegentlich der Untersuchung von Psoriasis fand ich (19), dass die geläufige Vorstellung unrichtig sei, dass die senkrecht aufstrebenden, die Reteleisten umgebenden feinsten elastischen Fasern des subepithelialen Netzes an der Epithelgrenze ihr Ende nehmen. Ich sah nach einer eigenen Elastinfärbung an günstigen Schnitten, die ganz genau in der Ebene jener Fasern lagen, diese Fasern zwischen die Epithelien eindringen und schliesslich in deren Stachelmantel sich verlieren.

Sodann fand ich (20), dass auch in der Bindegewebsschicht bei jener Färbung feine elastische Fasern mit Bindegewebszellen in Verbindung stehen, mit anderen Worten, dass das Epithel und das Bindegewebe durch das elastische Netz in continuirlicher Verbindung bleibe.

Die Elastinbildung des Bindegewebes erscheint als ein Analogon der Hornbildung des Deckepithels, der Membranbildung der Zellen überhaupt, die Verbindung von Epithel und Bindegewebe durch die beiden ihnen eigenthümlichen Hüllproducte (Keratin-Elastin) als ein sichtbarer Beweis für die von Pflüger entwickelte teleologische Idee des zusammenhängenden geordneten Zellenstaates, indem einer für alle und alle für einen wirken.

Meine Beobachtung von der Ausstrahlung der elastischen Fasern in die Ranvier'schen Fasern des Stachelmantels der Epithelien ist wenig bestätigt (21), trotzdem eine reiche Analogie der Verhältnisse am Thier (20 l. c.) meine Anschauung stützte, und die einfache Ueberlegung von vornherein nahelegte, dass eine solche Ausbreitung des elastischen Netzes gegen die Epithelien der Reteleisten doch auch einen Zweck haben müsse.

Nun, meine Färbemethode des elastischen Gewebes, die eine umständliche besondere Fixirung voraussetzt, ist recht unbequem, günstiges deutliches Material vom Lebenden selten, andere einfachere Elastintinctionen bestechen durch grössere Contraste und Brillanz, endlich

handelt es sich um Beobachtungen, welche bis an die Grenze des mikroskopisch Wahrnehmbaren gehen und zum Schluss auch noch ein gut Theil Glück erfordern bei der Schnittführung.

So kommt es, dass selbst diejenigen, welche die Elastinfärbung wie Krystalowicz (24) methodisch studirten, über meine Methode nur aussagen konnten, dass sie sehr viel elastisches Gewebe zum Vorschein bringe. Und das ist gegenüber den besten anderen Methoden (abgekürztes Verfahren Unna's, Verfahren nach Weigert) richtig.

Bezüglich der Verfolgung der elastischen Fasern ins Epithel hinein, habe ich mittlerweile noch eine bequemere Art kennen gelernt, die bei allen Elastinfärbungen mehr oder weniger gelingt, nämlich die Beobachtung der relativ vielen und relativ dicken Querschnitte der elastischen Fasern, welche man electiv gefärbt zwischen den Epithelien findet. Heute, nachdem wir so viele und verschiedenartige Elastinmethoden in der Färberei haben, kann man durch Tinction zwingend beweisen, dass jene gefärbten runden Punkte zwischen den Epithelien Querschnitte von elastischen Fasern sind. Wenn man dann Schnittdicke und -Richtung, Einstellebene, Vergrößerung, Feinheit der Mikrometerschraube berücksichtigt, kann man nicht anders, wie schon hiernach annehmen, dass die elastischen Fasern am Epithel nicht haltmachen.

Anders ist es mit der Darstellung der Verbindungsfasern zu den Bindegewebszellen. Diese ist mir bis jetzt nur mit meiner Färbung geglückt.

Bei dem Studium der Naevi, die nach Unna's Anregung dem Carcinombefallenen ebenfalls Stoff zu Untersuchungen geben, wurde meine Aufmerksamkeit auf Beziehungen zwischen der Entwicklung der elastischen Fasern und den Einsenkungen des Rete gelenkt. Diese Beziehungen hatte ich schon in meiner Psoriasisarbeit (l. c. pag. 761, Taf. XIII, Fig. 7) an einer Tochterpapille gewürdigt und abgebildet. Die jüngste secundäre Papille hat schon ihr zugehöriges elastisches Netz in der gewohnten charakteristischen Form.

Auspitz (22) und Unna (23) haben dargethan, dass im Embryonalleben bei der Anlage des Papillarkörpers das Epithel zuerst activ bei der Bildung der Reteleisten betheiligt ist, dann erst Papillen sich bilden, und so schliesslich durch Ineinanderwachsen von Cutis und Oberhaut der Papillarkörper sich bildet.

Nicht anders ist es beim Vordringen des Epithels in der fertigen Haut des Menschen bei pathologischen Processen. Das zeigen schon die Mitosen mit ihrer Anzahl und ihrer Anordnung im Epithel. Das Epithel dringt activ vor. Wo es auf Widerstände im Bindegewebe stösst, die eventuell nur statisch nicht anatomisch wahrnehmbar sein können, umfließt es jene Widerstände. Diese Inseln werden u. a. papilläre Einwüchse. Hierdurch wird die Spannung jener Fasern des elastischen Netzes, welche die Verbindung mit dem Epithel herstellen, eine andere, geneigtere, damit aber auch die Achsen der Epithelzellen. So entsteht zum Beispiel das charakteristische Bild „der verlängerten Retezapfen“

bei Psoriasis mit ähnlicher Anordnung und Form der Zellen wie im Rete normaler Haut. Der Zellenzusammenhang bewirkt die physiologische Ordnung.

Im Zellencomplex des Carcinoms dagegen sehen wir Abweichungen von einer solchen Ordnung und gesetzmässiger Folge verschiedener Zellformen. Dort gibt es eine regellose Gruppierung zwar ungleicher aber im Ganzen sich dem embryonalen Typus nähernder Zellen.

An Fig. 7 der citirten Psoriasisarbeit kann man sehen, dass das Vorwachsen des Epithels in die Tiefe, welches ja bei allen möglichen pathologischen Geweben vorkommt, welches sehr grosse Ausdehnung annehmen kann (*Lupus hypertrophicus*) und welches auch dann mit Malignität absolut nichts zu thun hat, unter dem Einfluss des elastischen Netzes steht.

Ribbert (25) sieht nun in der Lostrennung epithelialer Zellherde aus dem Zellverband durch Bindegewebswucherung den Beginn des Carcinoms.

Hier ist ein Schritt gekennzeichnet, den auch ich als ätiologischen Factor mit in Rechnung ziehe (3 l. c. pag. 107).

Während aber nun Ribbert somit dem Bindegewebe allein die primäre Anregung zur Carcinombildung zuschreibt, sehe ich in dem Vorgang der Lostrennung eines Epithelblocks vom Epithel, der „Mestasirung“ ins Bindegewebe, einen Vorgang, der mit der Carcinombildung an und für sich direct nicht in ursächlicher Beziehung steht, ja sogar in vielen Fällen, ebenso wie die entzündlichen Veränderungen des Bindegewebes, ganz fehlen kann. (Hauser's und Petersen's Plattenmodelle!)

Zuweilen allerdings sehen wir Epithelcomplexe sich ablösen. Aber nicht in der Absprengung des Epithels vom Epithel, sondern in der Trennung überhaupt, namentlich vom Bindegewebe, in dem Schwinden der Epithelfasern und des Zusammenhanges mit dem elastischen Netz und den Bindegewebszellen, in der Aufhebung der physiologischen Beziehungen der Zellen untereinander und ihrer statischen Kräfte sind gerade beim Hautcarcinom die Veränderungen zu sehen, welche zur Carcinombildung meistens führen. Anfangs ist dabei das Epithel stets mit dem Epithel in continuirlichem Zusammenhang geblieben.

Aber wenn das alles eingetreten — und derartige Trennungen treten im Körper unter den verschiedensten Bedingungen ein — so ist damit der Anstoss zur Malignität noch nicht gegeben. Auch ist kein entzündlicher Vorgang nöthig, um die Trennung einzuleiten.

Wenn ein Epithelzapfen so rasch wächst, dass er seitlich zum Beispiel einen Druck auf das Bindegewebe ausübt, so kann es zu Abschnürungen des Epithels kommen (Cohnheim's versprengte Keime, Brunn's Epithelnester in der Schleimhaut der Harnwege u. a. m.). Aber diese aus dem Zellverband gelösten Herde können sich zeitlebens einer malignen Ausschreitung enthalten.

Ich erinnere an die Naevi, die bekanntlich nicht unmittelbar nach der Geburt vorhanden sind. Die Natur der Naevuszelle wollen wir aus

dem Spiele lassen, desgleichen diejenige der malignen Geschwülste, die gelegentlich daraus entstehen. Aber wir haben abgelöste Zellcomplexe. Der Punkt, wann sie zu malignen Geschwülsten ausarten, die eigentliche Aetiologie, beginnt später und ist abhängig von einer ganz bestimmten Ernährung.

Die Naevuszellen sind im ruhenden Naevus in relativ reichlicher Zelltheilung. Ihre Vermehrung erfolgt aber unter directer Kerntheilung, etwas ausserordentlich Seltenes in der Histologie des Menschen! Werden die Naevi chronisch gereizt, dann gibt es gelegentlich ein anderes Gewebe, viele Mitosen, Mitosen variabler Grösse, rothe Blutkörperchen mitten im Gewebe, das echte Bild eines bösartigen Tumors!

Für die Geschwulstgenese ist gerade der Nävus sehr lehrreich. Der Naevus lässt uns Umschau halten nach der Bedeutung der Amitose.

Hierüber müssen wir Botaniker hören. Diese zeigen, dass Parenchymzellen, welche amitotisch sich theilen, nicht immer zeitlebens Verzicht geleistet haben, generativ sich zu betheiligen, wie anfangs Strassburger, Ziegler, von Rath, Klebs glaubten, sondern nach wie vor zu einer physiologischen Vollwerthigkeit die Befähigung in sich tragen, wenn sie in entsprechende Bedingungen gelangen.

Pfeffer (26) berichtet über Untersuchungen von A. Nathanson im Leipziger botanischen Institut, die für unsere Anschauung über maligne Ausartung speciell der Naevi sehr belangreich sind. Setzte er die bekannte Süsswasserualge *Spirogyra orbicularis* in Wasser, das mit 1% Aether vermischt war, so setzten sich die bereits begonnenen Mitosen fort, alle weiteren Kerntheilungen aber erfolgten durch Amitose. Setzte er dem Wasser nur $\frac{1}{2}\%$ Aether zu, so hörten die Mitosen erst nach 12 Stunden auf, und dann erst begannen die Amitosen. Das Tempo der beiderlei Kerntheilungen war dasselbe wie unter der Lebensbedingung im gewöhnlichen Wasser. In dieses zurückgebracht, beginnen sich wieder nur Mitosen zu bilden. Alle diese Vorgänge liessen sich im Leben unter dem Mikroskop verfolgen, wie auch an fixirten Präparaten. Aehnliches fand statt, wenn *Spirogyra* in einem Culturglas mit Bakterien und anderen Mikroorganismen zusammen vegetiren musste. Auch *Closterium* zeigte in Aetherwasser Amitose, ebenso die Staubfadenhaare von *Tradescantia virginica*, wenn man die Pflanze in mit Aetherdampf versetzte Luft gehalten hatte.

Daraus geht unzweideutig hervor, dass Mitose und Amitose im lebenden Gewebe sich vertreten können je nach den vorhandenen Lebensbedingungen.

Es fragt sich nun, ist diese veränderte Ernährung, welche benigne Zellen zu malignen macht, abhängig von activen Wucherungsvorgängen im Bindegewebe? Hier muss ich mit Notthafft (27) sagen, dass zur Annahme einer primären Bindegewebswucherung beim Carcinom keine zwingenden Gründe vorliegen. Die ausnehmende Vermehrung der Mitosen im Geschwulstgewebe, seltener im Bindegewebe spricht direct gegen eine

solche Annahme, desgleichen das Verhalten der elastischen Fasern (Meissner 28).

Die Aetiologie des Carcinoms lässt sich aus der mikroskopischen Wahrnehmung darstellen, wie folgt:

Die Bildung der malignen Carcinomzellen erfolgt aus ursprünglich normalen Epithelien in Folge einer Steigerung und Veränderung der Ernährung.

Verursacht wird die veränderte Ernährung durch fortdauernde (mechanische, chemische) Reize, selten ein einmaliges Trauma.

Sie besteht ausser einer Steigerung dergewöhnlichen Ernährungsbedingungen in der Zuführung rother Blutkörperchen zu den Epithelien, welche in Protoplasma und Kerne eindringen.

Dies verursacht ausser einer Steigerung der Kerntheilungen überhaupt ein gesteigertes Wachsthum der Epithelien. Es kommt zur Bildung grösserer Zellen, grösserer Kerne und grösserer Mitosen, die an einzelnen Stellen durch Asymetrie und Pluripolarität bei der Theilung ihren gänzlich veränderten Habitus zeigen.

Der Uebergang zwischen normaler Epithelzelle und Carcinomzelle ist für unsere jetzigen optischen und tinctoriellen Hilfsmittel ein allmäliger.

Das stärkere Wachsthum der Epithelien führt zu einer Aenderung des statischen Zustandes der Gewebe, das in einer Lostrennung der Epithelien vom Bindegewebe, Einbüssung der Epithelfasern, Vernichtung der feinen zum Epithel ziehenden elastischen Fasern, regellosen Gruppierung der Epithelzellen seinen Anfang nimmt.

Wo das die normale Gewebestatik regulirende elastische Fasernetz schon physiologisch gering und besonders in Anspruch genommen ist, wie an den Umschlagsfalten der Schleimhäute, den Ostien, oder wo es untergeht, wie im Alter, bei Rückbildung von Organen, in Narben, bei chronisch entzündlichen Vorgängen (Syphilis, Lepra, Tuberculose, Lupus, Ulcera chronica), ferner wo es von vorneherein fehlte, wie bei abgesprengten Keimen im Sinne Cohnheim's, (versprengten Epithelanlagen), endlich wo das Austreten von rothen Blutkörperchen besonders leicht erfolgen kann (Endarteriitis, Atherom, subcutane Traumen), sind günstige Vorbedingungen gegeben zur Ernährungsform, welche maligne Zellen erzeugt.

Die genannte veränderte Ernährung erzeugt Zellen einer bleibend höheren Valenz, die durch relative und variable Grösse ihrer Mitosen auffallen, in ihrer äusseren Contur den Eindruck der geordneten Gewebestatik ver-

missen lassen, vielmehr ganz neuen Druckgesetzen sich anpassen, dem embryonalen Zustand sich nähern.

Die höhere Valenz äussert sich darin, dass die sie besitzenden Zellen das Nachbargewebe zur Druckatrophie bringen, eine reactive Wucherung des Bindegewebes erzeugen und so selbst die härtesten Gewebe (Knochen) zerstören, endlich durch ihren Sauerstoffhunger rothe Blutkörperchen anlocken und verzehren.

Sie schaffen sich so selbst immer wieder den disponirten Boden und wuchern unaufhaltsam weiter. Der Aufbau der Neubildung aus rothen Blutkörperchen erzeugt frühzeitig Anämie. Das zerfallende Organeisse des geschädigten Gewebes steigert die Stickstoffausgabe, entkräftet, vermindert die Blutalkaleszenz und führt schliesslich zu allgemeiner Intoxication.

Aber auch ohne disponirten Boden werden die Krebszellen fertig, sobald einmal ihre höhere Valenz eingetreten.

Künstlich oder spontan auf ganz gesunde widerstandsfähige Gewebe implantirt wachsen sie weiter mit derselben verherenden Uebermacht wie am Ort ihrer Bildung.

Isolirt aus dem geordneten Zellverbande, in welchem jede Zelle von ihrer Hüllsubstanz beisteuert zur Verbindung aller Zellen untereinander, sind sie relativ wenig befähigt, bei ihrem raschen Wachsthum eine eigene feste Hülle sich zu bilden. Weich, protoplasmatisch wie sie bleiben, erlangen sie die Fähigkeit zur Metastasenbildung und trotz ihrer Grösse so enge Capillare durch ihre Dehnbarkeit zu passiren, welche für die kleineren festeren Zellen des Mutterbodens unpassirbar sein würden.

Man kann einwenden, dass vorstehende Theorie auf das *Ulcus rodens* nicht passe, bei dem fast die Hauptsache das Bindegewebe und Leukocytenwälle unter den Epithelien seien.

Wenn man aber wie ich Gelegenheit hatte, ein ganz junges *Ulcus rodens* zu untersuchen, ich habe es in meiner ersten Abhandlung, Fig. 7, abgebildet, bei welchem der kugelige epitheliale Anfangsherd noch nicht ausgefallen ist, wird man auch beim *Ulcus rodens* die Activität des Epithels nicht mehr in Zweifel ziehen. Die eigenthümliche Localisation des *Ulcus rodens*, das sich an ganz bestimmte Zonen hält, Mitwirkung von Bakterien sind Grund der energischen und frühzeitigen Gegenreactionsbestrebungen des Organismus. Der charakteristische Leukocytenwall sichert die relative Gutmüthigkeit dieser Krebsform in loco und die Seltenheit der Metastasirung.

Es kostet Ueberwindung, dem Versuch zu widerstehen, die vollendete Theorie an klinischen Beispielen zu proben oder zur Erklärung bisher wenig verständlicher Vorkommnisse heranzuziehen. Indess ist die freie Ueberlegung des Lesers rathsamer. Der Biologe, Pathologe, Kliniker,

Chirurg, Specialist, Hygieniker, experimentelle Untersucher, Veterinärarzt, sie alle haben jeder ganz besondere Interessen und Fragen, denen einzelne Deductionen nur zum Theil gerecht werden können. Die Anlage einer erweiterten Disposition habe ich ohnedies (3 l. c.) schon vor Aufstellung der Theorie gegeben.

Ich constatiere nur, dass die entwickelte Theorie die seit Thiersch, Waldeyer, Friedländer geltenden Fundamentalanschauungen über den Krebs bestätigt:

die homologe Entstehung des Krebses aus präexistirenden Epithelien, den continuirlichen Zusammenhang der Krebs- und Epithelzellen, das Wachsthum der Krebszellen aus sich selbst heraus ohne Zuthun des angrenzenden Bindegewebes.

Für den Dermatologen gewährt diese Uebereinstimmung noch eine besondere Befriedigung, insoferne als jene drei Fundamentalanschauungen am Epithelialcarcinom der Haut erforscht wurden.

Mir selbst ist an der Theorie angenehm, dass dieselbe die Theorien anderer nicht untergräbt, sondern mehr oder weniger von neuem stützt, selbst wenn wir bis auf die vierziger Jahre zurückgehen, in welchen Lebert und Hannover eine Specificität der Krebszelle betonten.

Am erfreulichsten aber ist die Seite derselben, welche der medicamentösen Therapie des Krebses einen hoffnungsvollen Ausblick offen lässt. Wenn es richtig ist, dass die Krebszelle durch ihre Anarchie im Zellenstaate sich der schützenden Wechselwirkung und Hüllvorrichtungen der physiologischen Zellen untereinander entschlägt, dann muss es auch wirkende Principien geben, die diese fast nackten Protoplasmaeklumpen schon in einer Verdünnung tödten, die den eingehüllten geordneten härteren Parenchymzellen nichts schadet.

Die Dauerresultate nach der Stanislaus Czerny-Truneček'schen Arsenbehandlung haben für das Hautcarcinom dies schon heute bewiesen.

Ein zweiter Weg: Absperrung der für die Krebszellenbildung nöthigen rothen Blutkörperchen, welcher schon durch Ergotininjectionen, Circumcauterisationen (von Nussbaum) manchmal sich wirksam erwies, ist durch das prämiirte Verfahren Dawbarn's (New-York) (Unterbindung beider Carotis ext.) bei Carcinom des Kopfes erprobt worden.

So finden durch die geschilderte Theorie auch die bisher mehr belächelten als gewürdigten Erfolge einer allgemeinen oder topischen Behandlung des Krebses das Recht zur erneuerten Prüfung, so unvollkommen und ungleichmässig sie noch sein mögen.

Literatur.

1. Schütz. Mikroskopische Carcinombefunde nebst ätiologischen und praktisch verwendbaren diagnostischen Ausblicken, mit 6 Mikrophotographien. Frankfurt a. M. 1890. Joh. Alt.
2. Senger. Studien zur Aetiologie des Carcinoms. Berl. klin. Wochenschr. 1888. Nr. 10. Deutsche med. Wochenschr. 1888. Nr. 12.
3. Schütz. Ueberblick über die wichtigsten Punkte, welche zur Beurtheilung des Krebses bezüglich seiner Aetiologie und seines Vorkommens zu beachten sind. Aerztl. Sachverst.-Ztg. VI. 1900. Nr. 6. pag. 105.
4. Schütz. Ueber die protozoen- und coccidienhaltigen Mikroorganismen in Krebszellen. Münchener med. Woch. 1890. Nr. 35. pag. 607.
5. Billroth. Allg. chir. Pathologie und Therapie 1880. pag. 794.
6. Billroth. Ueber die Einwirkung lebender Pflanzen- und Thierzellen auf einander. Wien 1890, bei Hölder.
7. Hansemann. Ueber asymmetrische Zelltheilung in Epithelialkrebsen und deren biologische Bedeutung. Virch. Arch. CXIX. Bd. 1890.
8. Hansemann. Ueber pathol. Mitosen, ebenda, CXXIII. Bd. 1891.
9. Alberts. Der heutige Stand der Krebsfrage. Deutsche med. Ztg. 1890. Nr. 93.
10. Schütz. Richtigstellung hierzu, ebenda. 1891. Nr. 5.
11. Cornil. Sur le procédé de division indirecte des noyaux et des cellules épithéliales dans les tumeurs. Arch. de physiol. 1886. Nr. 7.
12. Klebs. Die Bildung des Kernchromatins. Fortschritte der Medicin 1888.
13. Pagenstecher. Ueber die Entwicklung der Epithelzellen bei chronischen Hautkrankheiten und dem Epithelialcarcinom. Aus dem LVII. Bd. d. Sitz.-Ber. d. Wiener Ak. II. Abth. Aprilh. 1868.
14. Kromayer. Zur pathologischen Anatomie der Psoriasis. Dieses Archiv. 1890.
15. Schleich. Ueber die Aetiologie der Geschwülste. Versuch einer Analyse ihres Wesens. Berlin 1889. Enslin.
16. Rindfleisch. Die Bösartigkeit der Carcinome, dargestellt als eine Folge ihrer örtlichen Destructivität. 1877. pag. 37.
17. Waldeyer. Volkm. Samml. kl. Vortr. Nr. 33. pag. 196.

18. Cf. z. B. Török. Die neueren Arbeiten über die Psorospermien der Haut. Monatsh. f. prakt. Dermat. XV. 1892. II. pag. 147 und 230 u. ff.; XVI. 1893. I. pag. 209.

19. Schütz. Beiträge zur Pathologie der Psoriasis. Dieses Arch. 1892. XXIV.

20. Schütz. Ueber den Nachweis eines Zusammenhanges der Epithelien mit dem darunterliegenden Bindegewebe in der Haut des Menschen. Dieses Arch. 1896. XXXVI.

21. Löwe. Ueber die Entstehung von Bindegewebe, Leukocyten und rothen Blutkörperchen aus Epithel und über eine Methode isolirte Gewebstheile zu züchten. Chicago 1897, cf. ferner die (20) l. c. pag. 117 bereits angeführten: Beneke, Secchi, Balzer, Unna.

22. Auspitz. Ueber das Verhältniss der Oberhaut zur Papillarschicht. Dieses Arch. II. 1870. pag. 24.

23. Unna. Entwicklungsg. und Anatomie der Haut. Ziemssen's Handbuch. XIV. Bd. 1883.

24. Krystalowicz. Inwieweit vermögen alle bisher angegebenen specifischen Färbungen des Elastins auch Elacin zu färben. Gekrönte Preisarbeit. Monatsh. f. prakt. Dermatol. XXX. 1900. I. pag. 275.

25. Ribbert. Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 1—4. Ferner: Virch. Arch. Bd. CLV. pag. 433. Virch. Arch. Band CXXI. pag. 153. Centralbl. f. path. Anatomie. Bd. V. pag. 697.

26. Pfeffer. Ueber die Erzeugung und physiol. Bedeutung der Amitose. Berichte der mathematisch-physikalischen Classe der Königl. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig. Sitzung vom 3. Juli 1899.

27. Notthafft. Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. Bd. LIV. Heft 6; ref. Monatshefte f. prakt. Dermatol. XXII. pag. 317.

28. Meissner. Ueber elastische Fasern in gesunder und kranker Haut. Berl. kl. Wochenschr. 1896. Nr. 10; ref. Monatsh. f. prakt. Derm. XXIII. pag. 248.