DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Redakteur: Prof. Dr. J. SCHWALBE
BERLIN, W. am Karlsbad 5.

Begründet von
Dr. Paul Börner.

Verlag: GEORG THIEME
LEIPZIG, Rabensteinplatz 2.

No. 22.

Donnerstag, den 26. Mai 1904.

30. Jahrgang.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität in
Göttingen.

Ueber das Gefäßsystem und die Heilbarkeit der Geschwülste.

Von Prof. H. Ribbert.

Das Gefäßsystem der Geschwülste nimmt nach zwei Richtungen eine Sonderstellung ein. Erstens zeigt seine histologische Struktur und zweitens sein Aufbau Abweichungen von der Norm. Die Gefäße lassen, soweit es sich nicht um vorher bestandene, von den Tumoren nur umschlossene handelt, keine ausgesprochene oder überhaupt keine Einteilung in Arterien, Venen und Kapillaren erkennen. Man sieht weite und enge Röhren. Unter den ersteren sind die zu- und abführenden Stämme zu suchen, aber sie sind von einander umso weniger verschieden, je rascher die Neubildung gewachsen ist. In langsam entstandenen Geschwülsten besitzen die zuführenden Gefäße eine dickere Wand, die mit elastischen Elementen und glatten Muskelfasern, aber nicht in der normalen typischen Anordnung versehen ist. In den zellreichen, schnell proliferierenden malignen Tumoren haben dagegen auch die weiten Gefäße sehr oft nur die Beschaffenheit eines Endothelrohres. Aus dieser unvollkommenen histologischen Struktur ergibt sich notwendig eine mangelhafte Funktion. Es fehlt den arteriellen Strecken der Gefäße die ihnen sonst zukommende Elastizität und die Kontraktilität, die so wesentlich sind für das Zustandekommen eines regelmäßigen Kreislaufes. Es fehlt aber auch, zumal in den malignen Tumoren, die Unterstützung der Zirkulation durch die elastische Spannung des die Gefäße umgebenden Gewebes. Denn den Zellmassen der Neubildung kommt nach dieser Richtung jedenfalls kaum eine Bedeutung zu.

Leiten sich aus diesen Umständen allerlei Nachteile für den Kreislauf ab, so werden sie noch wesentlich verstärkt durch den Aufbau des Gefäßsystems und seine Beziehung zu dem Zirkulationsapparat des übrigen Körpers. Zunächst einmal werden die Tumoren nicht so wie unsere Organe von regelmäßig angeordneten zuführenden Gefäßen versorgt. Nur in solche Geschwülste, die einen ganzen Körperteil (z. B. eine Niere) einnehmen oder aus ihm oder aus einer freien Fläche herausragen, treten die Blutgefäße wie in einen Hilus ein, und hier verlassen dann venöse Kanäle die Neubildung. Bei denjenigen aber, die, wie es meist der Fall ist, von anderen Geweben eingeschlossen sind, ist ringsum, wenn auch in wechselndem Umfange ein Zusammenhang durch zu- und abführende Gefäße vorhanden. Diese Anordnung erklärt sich daraus, daß die Tumoren schon von Beginn an mit der Umgebung all- oder mehrseitig durch den Kreislauf in Verbindung stehen und es dauernd bleiben. Aber indem die Neubildung wächst, stellen sich zahlreichere Gefäßzusammenhänge her, die zumeist kapillarer Natur sind. Soweit aber daraus später größere Kanäle hervorgehen, haben sie, wenigstens stets bei den malignen Geschwülsten, auch an deren Peripherie nicht

den Charakter von Arterien und Venen, sondern nur von weiteren in der Stärke ihrer Wand hier und da differierenden Röhren.

Es ist selbstverständlich, daß dieses Verhalten des Gefäßsystems eine regelrechte Zirkulation um so weniger zuläßt, je umfangreicher die Neubildung wird. Denn der zur Versorgung eines größeren Gebietes erforderliche Blutdruck ist nicht vorhanden. Aber dazu kommt noch Anderes. Zweitens nämlich hat die Art der Gefäßversorgung und des Wachstums zur Folge, daß die eintretenden Stämme sich nicht regelmäßig baumförmig verzweigen, sondern daß ein Röhrennetz ohne typische Anordnung entsteht, aus dem auch die abführenden Kanäle sich ohne bestimmte Regel sammeln. Diese Verhältnisse bringen notwendig eine Beeinträchtigung des Blutumlaufes mit sich. Denn die ungewöhnliche Gefäßversorgung ist den Bedingungen der Zirkulation weit weniger angepaßt, als die normale.

Drittens ist das Mißverhältnis zwischen dem Querschnitt der zuführenden Kanäle in ihrer Gesamtheit und des im Tumor befindlichen Gefäßgebietes hervorzuheben. Am besten ersieht man das bei den Neubildungen, die nur durch einen Stiel mit dem Körper zusammenhängen, z. B. bei denen des Ovariums. In weit über mannskopfgröße Geschwülste führt hier oft nur ein Stamm hinein, der enger ist, als die Nierenarterie, und der dann noch dazu eine unvollkommene Wandung besitzt. Da ist es klar, daß der Kreislauf sehr weit hinter dem gleich großer normaler Organe zurückbleibt. Das gilt aber auch für diejenigen Tumoren, welche allseitig mit der Umgebung verbunden sind. Wie man an Injektionspräparaten feststellen kann, ist zwar die Zahl der Gefäße manchmal nicht gerade gering, aber man erkennt an umfangreichen und rasch gewachsenen Neubildungen sehr leicht, daß ihre Weite nicht im Verhältnis zur Größe der Neubildung steht. Das ergibt sich übrigens auch daraus, daß die Injektionsmasse sehr oft nur ungenügend in die Geschwulst eindringt, auch wenn die umgebenden Gewebe ausgezeichnetgefüllt werden.

In besonderer Weise läßt sich nicht selten das Mißverhältnis der Blutversorgung aus dem Verhalten von Lebermetastasen ableiten. Die Knoten vergrößern sich manchmal nur durch Expansion. Dann lassen sie sich oft ohne alle Mühe aus dem Lebergewebe herauslösen, sie springen fast bei Kompression des Organes auf die Schnittfläche heraus. Es bestehen also nur wenige und leicht einreißende, also offenbar nur kapillare Verbindungen. Durch sie aber kann unmöglich eine ausreichende Blutversorgung zu Stande gekommen sein. Die Metastasen innerer Organe pflegen aber die ungenügende Zirkulation auch schon für das bloße Auge dadurch zu dokumentieren, daß ihre Schnittfläche, von lokalen Injektionen abgesehen, im ganzen blaß, grauweiß, wenig bluthaltig ist, auch wenn die Organe selbst, die Leber, Niere u. s. w. hyperämisch sind. Aber es bleibt meistens noch ein Umstand zu erwähnen. Die Gefäße der Geschwülste sind manchmal streckenweise ausgesprochen dilatiert. Es ist außerdem bekannt, daß kavernöse Umgestaltungen und aneurysmatische Ausbuchtungen oft vorkommen. Das bedeutet natürlich eine er-

hebliche Verlangsamung der Zirkulation innerhalb des erweiterten Strombettes.

Aus allen diesen Ueberlegungen folgt, daß der Kreislauf in den Tumoren, zumal aber in den rasch wachsenden weit weniger ausgiebig ist, als in normalen Geweben. Er ist quantitativ nicht ausreichend, er geht außerdem mit zu geringer Energie, zu langsam und ungleichmäßig vor sich. Er wird hier und da zuweilen völlig oder nahezu stille stehen.

Wie ist bei diesem Verhalten des Blutumlaufes die Existenz und die manchmal außerordentlich schnelle Vergrößerung der Tumoren möglich? Wenn die Zellen der Geschwülste einen ebenso lebhaften Stoffwechsel hätten wie die normalen, dann würde die Blutzufuhr ihren Ansprüchen nicht genügen. Aber er ist wesentlich geringer. Denn der größte Teil des Nährmaterials, das den Organen zufließt, ist für deren Funktion notwendig und für den Ersatz der durch sie verbrauchten Bestandteile. Auf den Ansatz neuen Gewebes fällt während der extrauterinen Wachstumsperiode nur ein kleinerer, bei Erwachsenen kaum ein nennenswerter Teil. Alles andere dagegen beansprucht die funktionelle Tätigkeit, die in den Tumoren keine große oder überhaupt keine Rolle spielt. Sie fehlt ja allerdings in manchen Neubildungen nicht ganz. Wir wissen, daß Karzinome Schleim bilden und daß die malignen Leberadenome Galle produzieren. Aber diese Prozesse sind doch nur verhältnismäßig geringfügig gegenüber der Norm. Sie imponieren uns in den Geschwülsten nur deshalb, weil die Sekretionsprodukte wegen mangelnder Beseitigung, insbesondere wegen Abwesenheit von Ausführungsgängen liegen bleiben und sich deshalb dem Auge aufdrängen. Aber ihre absolute Menge ist gering.

Unter diesen Umständen brauchen die Zellen dem Blute nur das zu entnehmen, was sie zu ihrer Vermehrung nötig haben, und dazu reicht, wenigstens in den Teilen, in denen das Wachstum stattfindet, also in den peripheren, die Zirkulation für gewöhnlich aus. Je weniger günstig aber die einzelnen Tumorbezirke gestellt, je weiter sie von den normalen Geweben, aus denen das Blut stammt, entfernt sind, umso mehr beobachten wir Anomalien im Leben der Zelle, die wir auf den ungenügenden Kreislauf beziehen dürfen. Dahin gehören die häufige fettige Degeneration, die vakuoläre Aufquellung, die Unregelmäßigkeiten der Kernstruktur und der Mitosen, die Bildung mehrkerniger Zellen (nicht der typischen Riesenzellen) u. s. w. Dahin gehört aber insbesondere auch die häufige Nekrose, die wir in großen Neubildungen, vor allem in Metastasen so oft eintreten sehen.

So kommen wir also zu dem Schluß, daß die Zellen innerhalb der Tumoren, was die Blutversorgung angeht, ungünstig gestellt sind. Aber man könnte einwenden, daß diese Ueberlegungen nur für die älteren Teile der Geschwülste, also für diejenigen gelten, die von der gefäßführenden normalen Umgebung weiter entfernt sind, nicht aber für die an der Peripherie befindlichen. Diese erhielten ausreichende Blutmengen. Aber das trifft doch nicht ganz zu. Erstens nämlich ist bei expansiv wachsenden Neubildungen die Zirkulation der Randteile nur insofern günstiger, als das Blut hierhin zuerst, also vollwertiger und reichlicher kommt. Daraus erklärt es sich ja, daß an der Peripherie das Wachstum geschieht. Was aber den unvollkommenen Aufbau des Gefäßsystems angeht, so ist er im Rande in der Hauptsache ebenso ungünstig, wie in der Mitte. Eine weniger gute Ernährung als in normalen Geweben findet also auch hier statt.

Was aber die Tumoren angeht, bei denen die Zellen einzeln und reihenweise infiltrierend in die Umgebung vordringen, so ist hier, wie übrigens auch bei allen anderen Geschwülsten, noch auf einen anderen wichtigen Punkt zu achten. Die Zellen sind hier zwar in Beziehung zu dem normalen Gefäßsystem der Teile, in die sie hineinwuchern, aber die räumliche Nähe bedingt noch keineswegs eine ausreichende Ernährung. Dazu gehören funktionelle Zusammenhänge mit den Kapillaren. Alle normalen Zellen stehen in einer ganz bestimmten, bei jeder Form eigenartig ausgeprägten Beziehung zu den Gefäßen. Nur so sind sie voll im stande, dem kreisenden Blute zu entnehmen, was sie brauchen. Das ist in den Tumoren und zumal in den peripheren Teilen der malignen infiltrierenden Neubildungen nicht der Fall. Zellen und Gefäße wachsen zwar im großen und ganzen gleichzeitig, aber doch ohne der Norm nachgebildete, gegenseitige, innere Beziehungen, also in der Hauptsache nur nebeneinander. Am besten sieht man das vielleicht da, wo in die Gewebsspalten vordringende Zellen sich um vorher bestandene Ka-

pillaren herumlegen. Hier ist keine Rede von der Beziehung, welche unter normalen Verhältnissen die Aufnahme der Nährstoffe durch die Zellen begünstigt.

Diese Auseinandersetzungen lehren also, daß auch in den peripheren Abschnitten infiltrierend wachsender Geschwülste die Zellen unter weniger günstigen Ernährungsbedingungen stehen, als in den angrenzenden normalen Geweben. Sie vermögen zwar dem Blute das erforderliche Nährmaterial zu entnehmen, aber es ist zweifellos, daß bei weiterer Herabsetzung der Zirkulation wie in den älteren Teilen eine Schädigung eintreten muß, die sich an den normalen, bessergestellten Elementen noch nicht bemerkbar zu machen braucht.

Aber gegen diese Schlußfolgerung könnte noch ein Einwand erhoben und aus den besonderen Vorstellungen über den biologischen Charakter der Tumorzellen, insbesondere der malignen Neubildungen abgeleitet werden. Man stellt sich ja meist vor, daß die Geschwulstelemente eine irgendwie auf uns hier nicht interessierende Weise entstehende wesentlich gesteigerte Vitalität besäßen, vermöge deren sie im stande seien, lebhafter zu wuchern und so die anderen Gewebe zu verdrängen. Aus solchen Annahmen könnte man dann vielleicht ableiten wollen, daß die Tumorzellen widerstandsfähiger seien, als die normalen, und deshalb besser als diese einer weiteren Verminderung des Kreislaufes und anderen nachteiligen Einflüssen zu widerstehen vermöchten.

Aber ich halte die Vorstellung einer gesteigerten vitalen Energie für falsch. Ich habe das früher schon oft und jüngst in meiner Geschwulstlehre auseinandergesetzt, kann aber die Beweisführung hier nicht wiederholen. Die Zellen der Tumoren sind meines Erachtens biologisch nicht wesentlich und in der Hauptsache nur dadurch von den normalen verschieden, daß sie meist weniger hoch differenziert sind. Was ihre lebhaftere Wucherung auslöst, das sind die Bedingungen, unter denen sie sich befinden. Nur deshalb, weil sie aus dem normalen Verbande ausgeschaltet, weil sie frei sind von den hemmenden Schranken der Organisation, proliferieren sie, wie es ihrer normalen Wachstumsfähigkeit entspricht. Diese aber ist unbegrenzt. Ich habe von umschriebenen Hautstellen in drei- bis viertägigen Intervallen über hundert Mal in einem Zeitraum von 14 Monaten die jedesmal inzwischen wieder neugebildete Epidermis abgekratzt und gesehen, daß sie sich zum Schluß ebenso rasch wieder regenerierte, wie das erste Mal. Es ist für mich kein Zweifel, daß ich diesen Versuch, in dem eine relativ gewaltige Epithelwucherung stattgefunden hatte, beliebig lange hätte fortsetzen können. Er lehrt jedenfalls, daß die Epidermis unbegrenzt proliferationsfähig ist und daß wir also zur Erklärung des Tumorwachstums keine gesteigerte vitale Energie, sondern nur jene besonderen Bedingungen nötig haben, unter denen die Vermehrungsfähigkeit der Zellen ausgelöst wird. Diese werden dann stetig wachsen, so lange die Ernährung ausreicht.

So bleibt es also bei dem Schluß, daß die Tumorzellen auch an der Peripherie nicht widerstandsfähiger, sondern weniger günstig gestellt und labiler sind, als die normalen benachbarten Elemente. Sie werden also durch eine weitere Verminderung der Zirkulation schon lädiert werden, wenn die angrenzenden Teile noch nicht leiden. Es ist aber ferner auch anzunehmen, daß andere Schädigungen, denen die normalen Zellen ohne nachweisbare Beeinträchtigung widerstehen, die Elemente der Neubildungen so beeinflussen, daß sie nicht mehr im stande sind, unter den gegebenen ungünstigen Bedingungen das für ihre Existenz erforderliche Material dem Blute zu entnehmen.

So kann man sich, wie ich schon vor längerer Zeit (Die Rückbildung an Zellen und Geweben und die Entstehung der Geschwülste, Bibl. med. C. Heft 9, 1897) ausführte, sehr wohl vorstellen, daß durch verschiedenartige Stoffe, die in den Körper gebracht werden und für ihn bei geeigneter Anwendung unschädlich sind, die Tumoren in dem Sinne affiziert werden, daß ihre Zellen regressive Metamorphosen erleiden und ganz zu Grunde gehen. In diesem Sinne deute ich die Erfahrungen, die man mit Einspritzung von Alkohol in die Gewebe, mit Verabreichung von Arsen, mit Anwendung von Bakterientoxinen gemacht hat. Besonders erfolgversprechend scheint aber nach den Mitteilungen von Perthes (Archiv für klinische Chirurgie Bd. 71) die Einwirkung der Röntgenstrahlen und nach den jüngsten Beobachtungen von Apolant (diese Wochenschrift No. 13) der Einfluß der Radiumstrahlen zu sein. Durch sie werden nur oder hauptsächlich die Tumorzellen, die Karzinomepithelien getroffen,

sie gehen zu Grunde, während die normalen Elemente erhalten bleiben. Das erklärt sich aber nicht aus besonderen Eigentümlichkeiten der Geschwulstzellen, sondern wie ich darzulegen versuchte, daraus, daß die Neubildungen ungenügende Beziehungen zum ernährenden Blute haben und deshalb allen äußeren schädlichen Einwirkungen leichter erliegen, als die normalen Gewebe.