

III. Aus der chirurgischen Klinik des Herrn Professor Josef Kovács in Budapest.

Untersuchungen über die Aetiologie des Carcinoms.

Von Dr. Ludwig Makara.

Die bösartigen Eigenschaften des Carcinoms: Entstehungs- und Wachstumsbedingungen, die Neigung zu Metastasen und Recidiven, haben — wie bekannt — neustens die Ansicht der Forscher mehrfach dahin gelenkt, als ätiologisches Moment des Krebses Mikroorganismen anzunehmen.

Die klinischen Erfahrungen bieten vielfache Argumente, die wir den theoretischen Erwägungen dieser Frage pro und contra zu Grunde legen können.

Der Umstand, dass der Krebs nach kurzem Bestehen nicht nur durch locales Wachsthum fortschreitet, sondern auch auf dem Wege des Lymphapparates zu den benachbarten Lymphdrüsen gelangt und daselbst analoge Erkrankung bedingt, scheint zu Gunsten der infectiösen Natur zu sprechen.

Noch mehr scheint diese Annahme durch klinische Erfahrungen unterstützt zu werden, denen zu Folge allgemeine Carcinose mit miliaren Knötchen und Fieber auftreten kann; dass ferner der Exstirpation eines gut umschriebenen kleinen krebsigen Knotens, trotzdem der Schnitt bis in die makroskopisch gesunde Umgebung geführt wurde, das Recidiv folgt.

Andererseits muss doch zugestanden werden, dass von den bisher gekannten, pathogenen Mikroorganismen eine dem Krebs analoge, oder ähnliche deletäre Wirkung auf den Organismus nicht bekannt ist; dass, wenn dieselben auch zu umschriebener Gewebsneubildung führen, diese nur in der Vermehrung der daselbst präformirten Gewebelemente besteht. Ein solcher Mikroorganismus aber, der den Typus einer Zelle verändern könnte, der aus Bindegewebe Epithel-elemente producirt — ist bisher unbekannt.

Da aber das Gebäude der modernen Naturwissenschaften auf Thatsachen, und nicht auf Hypothesen beruht, sei es erlaubt, die diesbezüglichen Forschungen kurz zu überblicken.

G. Rappin macht in der Gaz. médic. de Nantes (Mai und August, 1886), später in den Recherches sur l'étiologie des tumeurs malignes (1887) von Diplococcen Erwähnung, die er in Krebsgeschwülsten fand. Es gelang ihm, dieselben in Culturen zu bringen und im Gewebe nachzuweisen; er giebt selbst an, dass dieselben im Thierexperimente zu — freilich nicht ausführlich beschriebenen — Knotenbildungen führten.

Sehr verlässliche Untersuchungen machten Charles A. Bal-lance und Samuel E. Shattock (Report on cultivation experiments

with malignant new growths. British med. Journal 1887, den 29. October), deren Untersuchungsmaterial eine beträchtliche Zahl betrug, indem dasselbe aus 22 Carcinomen, 1 Sarcom, 3 Lipomen und 1 Myxom bestand.

Das Ergebniss ihrer Untersuchungen blieb negativ. Wenn sich auch hier und da in den Impfculturen ein Mikroorganismus vorfand, war dies in demselben Verhältnisse der Fall, als bei den mit gesunden Geweben ausgeführten Controllimpfungen, und förderte stets die in der Luft und dem Staube der betreffenden Localitäten nachweisbaren Mikroorganismen zu Tage.

Zu ganz anderen Resultaten gelangte Scheurlen (Ueber die Aetiologie des Carcinoms. Deutsche med. Wochenschr. 1887, No. 48). Er untersuchte 10 Mammacarcinome, von jedem machte er 20 Impfungen auf Blutserum, das er von seröser Pleuritis-, Hydrocele- und Ascites-Flüssigkeit entnahm. An der bei 39° Temperatur gehaltenen Cultur bemerkte er, gewöhnlich am dritten Tage, die ganze Oberfläche des Serums mit einem farblosen Häutchen überzogen, das allmählich faltig wird und nach Tagen und Wochen eine braungelbe Farbe annimmt.

Die Ueberimpfung von diesem Substrat gelang ihm sowohl auf Agar, als auch auf Gelatine (diese wird verflüssigt) und Kartoffel, während bei Original Agar-Impfungen kaum jede zehnte zum Wachsthum zu bringen war. Die Culturen wiesen 1,5—2,5 μ lange und 0,5 μ breite Bacillen nach, die lebhafteste Eigebewegung zeigten und grosse, ovoide, grünlich schillernde Sporen trugen.

Die Untersuchung der Krebsmilch wies in jedem Gesichtsfelde mehrere, ovoide, bewegliche Sporen nach; hier und da gelang ihm auch der Nachweis von Bacillen, im Schnitt dagegen konnte er dieselben mit unumstösslicher Sicherheit nicht nachweisen.

Die an Hunden ausgeführten Thierexperimente müssen, bei objectiver Kritik, als negativ bezeichnet werden, da die an der Einstichstelle entstandene kleine Geschwulst ohne atypische Gewebsbildung, selbst, wenn derselbe Bacillus aus ihr gezüchtet werden konnte, nichts beweist.

In einem an den Berliner Verein für innere Medicin gelangten Briefe theilt Schill mit, in Carcinomen und Sarcomen stäbchenartige, an beiden Enden färbbare Mikroorganismen gefunden zu haben.

Kurze Zeit später verständigte Domingos Freire, aus Rio de Janeiro, den Präsidenten des obigen Vereins, dass er schon vor Scheurlen den für das Carcinom pathogenen Bacillus gefunden und beschrieben hat, wofür er die Priorität der Entdeckung auch erbat. Die Arbeit Scheurlen's eiferte die Forscher, wie es auch zu erwarten war, zu vielfachen Controlluntersuchungen an; die wissenschaftliche Neugierde war einerseits in Anbetracht der Häufigkeit der Erkrankung und deren deletärer Wirkung, andererseits durch die der Hoffnung, dass mit der Klärung der Aetiologie auch die Therapie gefördert werden könnte — leicht erklärlich.

Perrin, später Barnabei und Sanarelli, aus Siena, bestätigten Scheurlen's Angaben.

S. Lampiasi giebt an, in einem grossen Theile der malignen Tumoren einen specifischen Bacillus gefunden zu haben, der die Gelatine verflüssigt, im Gewebe aber konnte derselbe nicht nachgewiesen werden. Der Autor macht auch von ganz unverlässlichen Thierexperimenten Erwähnung.

Auch C. Franke giebt an (Münchener med. Wochenschr. No. 4, 1888) ebenfalls im Blute von Carcinom- und Sarcomkranken den Bacillus gefunden zu haben.

Im Gegensatz zu den Obigen gelangte E. Seuger (Berliner klin. Wochenschr. 1888, No. 10) zu ganz negativen Resultaten, sowohl in der Auffindung des Mikroorganismus, wie in den mit Krebsgeschwülsten versuchten Ueberimpfungen. Seiner Ansicht nach ist der von Scheurlen gefundene und beschriebene Bacillus ein Kartoffelbacillus, für den er, anstatt der Benennung des Carcinombacillus, den Namen des Bacillus mesentericus rubiginosus vorschlägt.

Prof. Baumgarten hält Scheurlen's Bacillus ebenfalls für einen Kartoffelbacillus, dem er öfter, als Seuger begegnete, und zwar nicht nur bei Carcinomen, sondern auch gelegentlich der, mit den verschiedensten Geweben ausgeführten Impfungen.

A. Pfeiffer (Deutsche med. Wochenschr. 1888, No. 11.) kam bei seinen, mit nicht ulcerirten Krebsen ausgeführten Untersuchungen stets zu negativen Resultaten. Scheurlen's Bacillus hält er im Gegensatz zu den erwähnten Autoren für den Proteus mirabilis.

In Anbetracht der Wichtigkeit der Frage unternehme ich, auf die Anregung des Herrn Prof. Kovács, diesbezügliche Untersuchungen, deren Ausführung mir das reiche Material des Instituts ganz besonders ermöglichte, bei denen ich mich der freundlichen Unterstützung des Herrn A. Vangel erfreute.

Das Ergebniss unserer Untersuchungen ist Folgendes:

Es wurden 20 Tumoren, und zwar 2 Lipome, 4 Sarcome (1 Epulis, 2 Sarc. mammae, 1 Sarc. facialis) und 14 Carcinome (1 Carc. recti, 3 Carc. labii inf., 10 Carc. mammae) untersucht.

¹⁾ Rheiner, Beiträge zur path. Anat. des Erysipels bei Geleg. der Typhusepid. in Zürich. 1884. Virchow's Archiv Bd. 100.

Die Impfungen wurden auf Gelatine, Agar und Blutserum ausgeführt; zu letzterem verwendeten wir theils Rinderblut, theils Ascites-, meistens aber Hydrocele-Flüssigkeit, die letztere bot das durchsichtigste und am besten sterilisirbare Nährsubstrat.

Bei den Impfungen wurden von jeder Geschwulst 4—5 schiefe Blutserum-, 2—4 Agar-, und 2 Gelatine-Culturen bereitet. Die Impfungen geschahen unter Anwendung der peinlichsten antiseptischen Cautelen, theils mit Krebsmilch, theils mit Gewebsstückchen. Die geimpften Reageosgläser wurden grösstentheils bei 38° C gehalten, während einige bei Zimmertemperatur blieben.

Von den 25 Impfungen, die aus 4 Sarcomen bereitet wurden, gingen 3 Agarculturen auf, auch diese stammten alle von einem Tumor, der nach der Operation behufs Besichtigung der Schnittfläche quer durchschnitten wurde und von welchem die Impfung erst nach einigen Stunden ausgeführt werden konnte, so dass auf diesem Wege die Infection mit den nachgewiesenen grossen Coccen erfolgte. Die anderen Impfungen, die sofort nach der Operation — mit Anwendung mehrfacher Assistenz — vor sich gingen, blieben insgesamt steril.

Die von 9 Mammakrebsen gewonnene Krebsmilch und Gewebstheile ergaben in 72 Impfungen keinerlei Wachsthum. Bei einem zehnten Mammacarcinom gingen 2 Agar- und eine Blutserumcultur auf, die bei Ueberimpfung sich dem Staphylococcus pyogenes albus gleich erwiesen, auf dem Blutserum waren nebst den Erwähnten noch zwei Arten von Saprophyten vorhanden.

Zu anderen Resultaten führten die mit den drei (exulcerirten) Lippenkrebsen und einem Mastdarmkrebs ausgeführten Impfungen, deren grösster Theil zum Wachsthum gelangte, selbst bei Entnahme des Materials aus den tieferen Partien der Geschwülste.

Von einem Lippenkrebs gewannen wir den Staphylococcus pyogenes aureus; von dem Mastdarmkrebs kleine, die Gelatine verflüssigende, weisse Coccen; von einem anderen Lippenkrebs wuchsen alle Culturen auf, deren grösster Theil aus der Reincultur eines 1—1,5 μ langen 0,1—0,2 μ breiten, schlanken Bacillus bestand, der auf Agar rasch wächst, auf der Oberfläche eine weisse Membran bildet, die Gelatine rasch verflüssigt und den aashaften Geruch des Geschwürs producirt.

Bei den Untersuchungen der Krebsmilch im hängenden Tropfen sahen auch wir in jedem Gesichtsfelde reichlich ovoide, grünlich schillernde, und eigenartige Bewegung zeigende Körperchen; doch waren dies nicht Sporen, wie Scheurlen glaubt, sondern in Zerfall begriffene, degenerirte Zellenelemente, ganz besonders Trümmer von Zellenkernen und Fetttropfen.

Das diese unsere Ansicht eine richtige ist, beweist der Umstand, dass ihre Grösse nicht gleichmässig ist, dass die Behandlung mit Aether ihre Anzahl auffallend verringert; die beobachteten Bewegungserscheinungen sind Molecularbewegungen, die an den mit Mammacarcinom exstirpirten gesunden Drüsenpartien ebenfalls zu beobachten sind. Die Untersuchung der Gewebe auf Mikroorganismen blieb bei Anwendung der verschiedensten Färbungsmethoden ebenfalls negativ. Das Ergebniss dieser Untersuchungen führte uns zu der festen Ueberzeugung, dass die bisherigen Hilfsmittel uns den sicheren Nachweis specifischer Mikroorganismen in den Sarcom- und Carcinomgeschwülsten nicht gestatten.

Dass einige Autoren bei ihren Impfversuchen Bacterien fanden, beweist nur, wie schwierig einerseits die exacten Untersuchungsmethoden auf diesem Felde der Forschung sind, andererseits, dass unter gewissen Umständen, namentlich bei exulcerirten Tumoren, Mikroorganismen in dieselben gelangen können, die nach den verschiedenen äusseren Verhältnissen verschieden sein können.

Dies gibt auch die Erklärung dessen, dass ein Autor von specifischen Diplococcen spricht, während ein anderer einen verflüssigenden, ein dritter einen nicht verflüssigenden Bacillus als pathogen nennt.

In diesen Fällen ist auch der Nachweis der betreffenden Bacterienart im Gewebe leicht erklärlich, wie bei unseren exulcerirten Krebsen. Doch ist dieser Umstand bei negativen Thierexperimenten nicht beweisend.

Gäbe es auch specifische Krebsbacillen, so könnten es nicht die von Scheurlen beschriebenen Sporen sein, da, nach unseren heutigen Anschauungen, die Bacillen im activen Zustande als Stäbchen, und nicht als Sporen, erscheinen; wenigstens ist die Vorstellung dessen, dass Alle als Sporen erscheinen, ganz unmöglich.

Wäre dies dennoch der Fall, so müssten die Impfungen stets positiv sein, da Scheurlen angiebt, das richtige Nährsubstrat für seinen Krebsbacillus gefunden zu haben.

Endlich sei bemerkt, dass die für die infectiöse Natur des Carcinoms gewöhnlich hervorgehobene Beweisführung mir um so weniger stichhaltig erscheint, als die Natur und Genese der Geschwulstbildung auch ohne Annahme der Mikroorganismen erklärlich ist.

Von den thierischen Zellen und Zellenbestandtheilen lässt sich nämlich ebenso leicht, wie von den Bacterien, denken, dass sie im

pathologischen Zustande zu localer atypischer Gewebsneubildung führen, durch Auswanderung in die Nachbarschaft ähnliche Gewebswucherung bereiten, dass Zellen, pathologisch verändert, gleich den Mikroorganismen im Stande sind, für den Organismus giftige Stoffe zu produciren und dadurch die so wohl gekannte Kachexie hervorzurufen.

Zu dieser Ansicht gelangte ich wenigstens bei Durchmusterung von mikroskopischen Präparaten, die nach der Exstirpation eines Mammacarcinoms, einige Wochen später aus der benachbarten, verdächtig gerötheten Haut bereit worden sind; als ich sah, wie die Krebszellen in gesunde Gewebstheile eindringen, die Lymphgefässe obturiren und eine so reichliche Karyokinese aufweisen, wie dies nur bei embryonalen Epithelelementen zu sehen ist.