DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Sechszehnter Jahrgang.

Redacteur Sanitäts-Rath Dr. S. Guttman in Berlin W.

Verlag von Georg Thieme, Leipzig-Berlin.

I. Ueber das Wesen und die Erkennung der Carcinombildung.

Von Prof. E. Klebs.

I. Allgemeine Betrachtungen.

Nachdem die Neuzeit uns Aufschlüsse über die Entstehung so zahlreicher und wichtiger Krankheiten gebracht und somit erfüllt hat, was noch vor einem Vierteljahrhundert als unreife Schwärmerei verspottet wurde, liegt es uns ob, immer wieder und wieder den Blick und die Arbeitsthatigkeit unserer Hände den noch nicht ent-
schleierten Gebieten der Medicin zuzuwenden. Welches derselben möchte einem Deutschen näher liegen und dringender der Aufklärung zu bedürfen scheinen, als die Lehre vom Carcinom, jener tückischen Krankheit, die im vollkräftigsten Mannesalter die Hoffnungen zerstörte, welche sich an Kaiser Friedrich's Namen knüpften. Es ist eine auch Laien offenbare Thatsache, dass dieser noch immer so dunkle Krankheitsprocess, wie kein anderer, unvermuthet sich entwickelt und nicht selten gerade die kräftigsten, blühenden Männer und Frauen hinwegrafft. Nur eine Folge mangelhafter Diagnose ist die ältere Auffassung, welche das Bild des Marasmus von vornherein mit demjenigen des Carcinoms verknüpft, dessen spätere Entwicklung allerdings in den meisten Fällen diesen allmählich sich ausbildenden Schwund von Organbestandtheilen herbeiführt. Wie neuere Beobachtungen gezeigt haben, beruht derselbe im wesentlichen auf einer Zunahme der Stickstoffausscheidung, welche, unabhängig von der Nahrung, dem Zerfall des Organeiwisses ihre Entstehung verdankt. Die wichtigen, erst theilweise veröffentlichten Arbeiten von Fr. Müller und Klemperer lassen diese, bisher zweifelhafte und oftmals in entgegengesetztem Sinne entschiedene Frage (Rommelähre) als nunmehr gelöst betrachten. Auch die Anschauung von Klemperer, dass es sich dabei um einen toxischen Process handelt, erscheint in hohem Maasse wahrscheinlich. Doch bietet derselbe einen auffallenden Gegensatz dar zu den bei Infectiouskrankheiten auftretenden Cachexien, indem am Anfang des Processes oft, vielleicht sogar regelmässig, jede Einwirkung desselben auf den allgemeinen Ernährungs- und Gesundheitszustand überhaupt fehlen kann, und die verderblichen Erscheinungen gewöhnlich erst dann eintreten, wenn der Zellneubildungsprocess einen grösseren Umfang angenommen hat. Es ist dies ein bemerkenswerther, wie mir scheint bisher nicht genügend berücksichtigter Gegensatz gegenüber dem Verlauf von parasitären Infectiouskrankheiten, bei denen die Invasion sofort eine Reihe mehr oder weniger tiefer Ernährungsstörungen hervorruft. Allerdings giebt es auch latente Formen der letzteren, in denen die Initialsymptome nur sehr gering sind, gleichsam ein Einschleichen der parasitären Organismen stattfindet; doch liegt die mangelhafte Erkenntniss solcher Anfangsstadien meist an der fehlenden Beobachtung und der nur mangelhaft erreichbaren Ergänzung derselben durch die Anamnese. Oft genug finden sich dann dunkle Erkrankungs-
zustände, z. B. febrile Processe ohne bestimmt festzustellende Diagnose, die vielleicht lange vor der schwereren, ihrem Wesen nach leichter zu erkennenden Erkrankung stattgefunden haben. Ich denke dabei an die chronischen Infectiouskrankheiten, wie Tuberculose und Syphilis. Latent bleiben diese Formen ja auch oft eine lange Zeit hindurch und in viel höherem Maasse, als dies bei der Krebskrankheit jemals der Fall ist. Aber dies Fehlen allgemeiner Symptome bei denselben beruht auf einem wirklichen Ruhen, oft auf einer Einkapselung der Organismen, während ein analoges Latenzstadium bei Krebskranken nicht vorhanden ist. Nur im Anfange können

die allgemeinen Erscheinungen fehlen und das Uebel nur zu lange aus diesem Grunde als ein unwichtiges betrachtet werden. Es hat daher auch lange die Meinung vorgeherrscht, dass die Ernährungsstörungen bei dieser Krankheit mehr accessorische seien, abhängig von dem Zerfall der Neubildung oder von der Verlegung von Ernährungswegen durch dieselbe, eine Anschauung, die durch die von Leyden ermittelte Thatsache unterstützt wird, dass bei nicht zu weit vorgeschrittenen Carcinomen durch günstige Ernährung hochgradige Abmagerungszustände gehoben werden können. Indessen beweist diese Beobachtung nicht sowohl die Abwesenheit einer Auto-intoxication schon bei dem Beginn des Carcinoms, als vielmehr, dass in diesem Stadium, wohl wegen der geringeren Menge toxischer Substanzen, welche von der wenig umfänglichen Neubildung in die allgemeine Circulation gelangen, eine Compensation der toxischen Störung durch gesteigerte Nahrungsaufnahme noch möglich sei.

Erst wenn es gelänge, diese toxischen Substanzen auch in kleinen Quantitäten nachzuweisen, könnte sich die Hoffnung erfüllen, auf chemischem Wege der Carcinomdiagnose näherzutreten. Leider sind die bisherigen Versuche zur chemischen Isolirung gescheitert (Klemperer), doch bleiben einige Beobachtungen übrig, welche eine Giftigkeit der Säfte und Secrete von Krebskranken ausser Frage stellen, so namentlich die von Klemperer selbst gefundene Thatsache, dass das Blutserum krebskranker Menschen bei Hunden eine grössere Steigerung des N-Stoffwechsels hervorruft, als dasjenige gesunder Menschen. Das Fehlschlagen einer besonderen, auf diesen Gegenstand gerichteten Versuchsreihe beruht wohl auf einer irrthümlichen Voraussetzung, welche durch frühere Arbeiten angeregt wurde und die bei der Bacterienwirkung auftretenden toxischen Körper unter den Alkaloiden suchte, während, wie eine neuere Arbeit von Brieger und C. Fränkel zeigt, auch Eiweisskörper, die von dem ersteren als Toxalbumine bezeichnet werden, in Betracht kommen. Bevor mit den entsprechenden Methoden die Abwesenheit solcher Körper bei Krebskranken gezeigt ist, lässt sich auch nicht die Bildung toxischer Substanzen schon im Beginn des Carcinoms in Abrede stellen.

Es dürfte für diese Frage die bekannte Lagerung der carcinösen Epithelien innerhalb von Lymphbahnen sehr wesentlich in Betracht kommen, insofern dieselbe Resorption der Stoffwechselproducte bedingt, welche sonst als Secrete nach aussen gelangen. Aber es könnten auch normale Producte des Epithelstoffwechsels, fermentartige Körper, bereits Schädigungen hervorrufen, falls sie in die unrechte Bahn gelangen. Doch kommen diese sicherlich weniger in Betracht als abnorme Stoffwechselproducte derselben, indem, wie ich schon in meiner allgemeinen Pathologie angedeutet, aber allerdings, wie ein geschätzter Kritiker (Beneke, Schmidt's Jahrbücher) mit Recht hervorhebt, nicht ausführlicher dargelegt habe, in der That sehr tiefgreifende functionelle Störungen der carcinösen entartenden Epithelien angenommen werden müssen. In dieser Beziehung ist es mir immer als ein höchst bemerkenswerthes Factum erschienen, dass die Carcinome der Nebennieren, auch wenn sie die beiden Organe in allergrösster Ausdehnung einnehmen, so dass gar kein normales Drüsengewebe mehr vorhanden ist, dennoch den Symptomencomplex des Morbus Addisonii nicht hervorbringen. In den meisten der drüsigen Organe hindert die gewöhnlich nur partiell bleibende krebssige Entartung, in dieser Beziehung ganz bindende Schlüsse zu ziehen. Selbst bei den so zahlreichen Carcinomen der Schilddrüse bleibt meist noch so viel normales Parenchym übrig, dass sich der Symptomencomplex der Cachexia strumipriva nicht entwickelt, und im Pankreas ist die Zerstörung des normalen Drüsengewebes durch

Carcinom selten umfangreich genug, um den Pankreasdiabetes von Minkowski und v. Mering erscheinen zu lassen, auch wenn wir von der Möglichkeit anderweitiger Compensation dieser experimentellen Störung absehen wollen, welche durch Versuche von Fano nahe gelegt wird, der Hunden angeblich das ganze Pankreas und viele andere Organe entfernte, ohne dass Diabetes eintrat. Auffällig bleibt immerhin der Mangel des Diabetes mellitus bei sehr ausgedehnter Pankreasentartung. Wie dem aber auch sein mag, soviel scheint annehmbar, dass auch der Stoffwechsel und die functionelle Leistung carcinös entarteter Epithelien in hohem Maasse verändert ist, wie dies ja auch bei der tiefen morphologischen Veränderung derselben kaum anders sein kann.

Indem an die Stelle der normalen secretorischen oder überhaupt auf Bildung eigenartiger Stoffwechselproducte gerichteten Thätigkeit der Epithelien die übermässige und irreguläre Wucherung tritt, wie dieselbe sich namentlich in der in meinem Buche ganz besonders hervorgehobenen, neuerdings von Hanseman bestätigten, unregelmässigen Karyokinese kundgibt, erscheint die Annahme einer tieferen Functionsveränderung geradezu als ein Postulat, dessen wirkliches Bestehen indess noch weiter zu erweisen bleibt. So versprechen namentlich die Magenkrebs mit ihrer oft mangelhaften Bildung von Salzsäure und Pepsin gute Aufschlüsse hierüber, wenn man exstirpierte Magenschleimhaut zum Versuche verwenden kann und die erkrankten Theile sorgfältig von den gesunden sondert.

Allerdings treten auch bloss scheinbare Functionssteigerungen bei manchen Carcinomen ein, so z. B. bei denjenigen der Brustdrüse ein scheinbares Wiederauftreten der Milchsecretion. Die mikroskopische, hier besonders werthvolle Untersuchung lehrt aber, dass es verfettete und unregelmässig gestaltete Epithelien sind, welche diese Pseudomilch bilden. Doch können die Gynäkologen über die Milchsecretion carcinös entarteter Brustdrüsen gewiss noch manches beibringen, was über die dabei stattfindenden Vorgänge weiteres Licht verbreiten würde.

Eine Seite dieser Functionsstörungen bei Carcinomen, deren Untersuchung so sehr naheliegt, scheint bis dahin fast gänzlich vernachlässigt zu sein, das sind die Zustände der Nerven im Beginn des Processes; von den späteren Schmerzerscheinungen, sofern dieselben von einem Einwuchern des carcinösen Gewebes in sensible Nerven abhängen, kann natürlich abgesehen werden. So viel ich aus Mittheilungen befreundeter Chirurgen habe entnehmen können, scheinen allerdings Sensibilitätsstörungen bei Cancroiden nicht zu den Seltenheiten zu gehören, allein es fehlt noch an einer genaueren Bestimmung derselben an der intacten Geschwulst, sowie an einer sorgfältigen Controlle der Verhältnisse der Nerven an dem exstirpirten Theil. Bei den epidermoidalen Formen ist eine Betheiligung der intercellulären, in den Saftcanälen der Epidermis gelegenen Nervenenden wohl als sicher vorauszusetzen; leider fehlt jede Untersuchung darüber, die nur am absolut frischen Object gemacht werden kann.

Was die Qualität solcher Nervenstörungen angeht, so wird bekanntlich schon von den Alten auf die ausstrahlenden Schmerzen hingewiesen, welche in den beginnenden Krebsen entstehen und diese Neubildung von anderen unterscheiden sollten. Hier ist die Meinung von Virchow (Geschwülste I, p. 60, der sich einer These von Barras anschliesst, dass es sich dabei mehr um die Folgen als um die Ursachen des Carcinoms handle, gewiss gerechtfertigt. Allein es können sicher andere Nervenstörungen vorhanden sein, die sich nicht durch so leicht kenntliche Erscheinungen anzeichnen, auch in ihrer Qualität nicht so leicht festzustellen sind. Ausser der gewöhnlichen Sensibilität kommen die verschiedenen Arten der Hautsensibilität in Betracht, welche alle einzeln geprüft werden müssten, was auf dem kleinen dargebotenen Terrain eines beginnenden Hautkrebses vielleicht nicht immer zu erreichen sein wird.

Endlich aber fragt es sich, ob neben diesen mehr oder weniger deutlichen sensiblen Störungen nicht auch solche vorkommen mögen, welche rein trophischer Natur sind. Es soll hier nicht der alte Streit wieder angeregt werden, ob besondere Nervenfasern für diese Function vorhanden sind, oder ob es sich um gewisse, allen oder mehreren Nervenbahnen eigenthümliche Functionen handelt, ohne deren Fortbestehen die Ernährung der Theile und ihre Vegetation beeinträchtigt wird. Soviel ist wohl annehmbar, mag man dieser oder jener Meinung sich anschliessen, dass in der That solche Functionen existiren, die keineswegs an die Erhaltung der Sensibilität gebunden sind, wie dies Helmholtz, Snellen u. a. meinten gezeigt zu haben. Dieses lehren unzweifelhaft die sehr zahlreichen trophischen Störungen, die unter anderen Recklinghausen in seiner allgemeinen Pathologie der Ernährung zusammengestellt hat. Allerdings handelt es sich hierbei zunächst um Aplasien neuritischen Ursprungs, die sogar bis zur Nekrose sich steigern können, aber der Nekrose folgt sehr oft geschwulstartige Bildung, die ganz und gar den Charakter eines Sarcoms annehmen kann, wie in einem Falle, den ich in meiner allg. Path. Bd. 2, p. 60 beschrieben

habe. In demselben entstanden aus nekrotisirenden Herden, die sich innerhalb eines umschriebenen sensiblen Nervengebiets der Bauchwand entwickelten und mit Insensibilität begannen, progressiv sich weiter entwickelnde Geschwulstbildungen von durchaus typischer Sarcomstructur, trotz sorgfältigen Schutzes der Stellen und Fernhalten aller Reize. Solche Thatsachen müssen wohl dafür sprechen, dass die locale Wachsthumsteigerung, welche den Grundzug der Tumoren darstellt, nicht ohne nervöse Einflüsse zustande kommt. Dass nicht, wie schon Virchow anführt und seither von vielen Neuropathologen hervorgehoben wird, das Ausbleiben trophischer Störungen nach der Durchschneidung sensibler oder gemischter Nerven als Gegengrund angeführt werden darf, ist demjenigen verständlich, der sich der Discussion über die sogenannte recurrirende Sensibilität erinnert. Auch in den sensiblen Nervenbahnen bestehen, wie im Blut- und Lymphgefässsystem, mannichfache Collateralen, vermittelt welcher, oft auf grossen Umwegen, die peripheren sensiblen Reize den reflexvermittelnden oder percipirenden Centralapparaten zugeführt werden können. Was hindert uns anzunehmen, dass die trophischen Nerven, welche, wenn sie überhaupt existiren, nach dem Gesetz der isolirten Nervenleitung mit allen vegetirenden Gewebeelementen in Verbindung stehen müssen, solche Collateralen in noch viel grösserem Umfange besitzen, so dass auch nach der Trennung sämtlicher sensibler Nervenverbindungen dennoch trophische oder, besser gesagt, die Vegetationsvorgänge regulirende Einflüsse dem Theil zugeleitet werden können?

In der That möchte man annehmen, dass manche Erfahrungen der neuesten Zeit morphologische Anhaltspunkte für diese Auffassung ergeben. Ich meine die zuerst von Golgi im Centralnervensystem entdeckten seitlichen Verbindungen nervöser Leitungsbahnen, welche zunächst für die reicheren Verbindungen der centralen Elemente in Anspruch genommen wurden, seither aber infolge der Arbeiten Ramon y Cajal's und namentlich Koelliker's theilweise wohl andere Deutung erfordern. Die bedeutungsvolle jüngste Mittheilung des letzteren (Würzb. phys.-med. Ges. 8. März 1890), nach welcher die sensiblen Nervenfasern des Rückenmarks sich in einen auf- und einen absteigenden Zweig theilen, von denen ein jeder mit zahlreichen Bündeln frei endigender Collateralen oder Seitenäste zusammenhängt, spricht sich zwar für eine reflectorische Bedeutung dieser letzteren Bildungen aus; allein wenn wir, wie doch kaum anders möglich, an der isolirten Nervenleitung festhalten, werden wir gerade in diesen Einrichtungen Verbindungen des Nervensystems mit den vegetirenden Elementen der Gewebe sehen müssen, deren Erregungen von diesen Endapparaten ausgehen oder denselben von dem Centrum aus zugeführt werden. Ihrer Qualität nach können dieselben nur trophischer Natur sein. Hier werden wir an die so vielfach angefochtenen und doch immer wieder auftauchenden Beobachtungen von dem Eintreten feinsten Nervenfasern in den Zellkern (J. Arnold) erinnert, das eigentliche Vegetationscentrum der Zelle. Dass diese Leitungsbahnen, auch wenn sie vorzugsweise innerhalb sensibler Bahnen verlaufen, doch viel reichlicher als diese entwickelt sind, nöthigt gerade zu der Annahme einer anderen, als bloss sensibler Function und erklärt andererseits, weshalb diese Function auch unabhängig von Störungen der Sensibilität bestehen kann.

Ich wünsche mit diesen Bemerkungen die Untersuchung der nervösen Störungen und anatomischen Veränderungen bei Geschwülsten und namentlich Carcinomen anzuregen. Wenn auch die bisher angestellten Versuche bis jetzt keine Resultate ergeben haben, so wollen wir uns doch erinnern, wie lange es gedauert hat, bis auch in anderen Gebieten unserer Wissenschaft ein glücklicher Zufall, oder vielmehr eine richtig gestellte Frage und ein dem entsprechend richtig geleiteter Versuch zur Aufklärung bis dahin dunkler Fragen geführt hat.

Ueber die Morphologie des völlig entwickelten Carcinoms besteht kein Zweifel; es darf wohl als allgemein angenommen betrachtet werden, dass es sich bei demselben um eine regellose Wucherung der epithelialen Körperbestandtheile handelt, welche gewöhnlich aber auch von weiteren, hyperplastischen Entwicklungen anderer Gewebe, namentlich der aus dem Mesoblast herstantammenden Bindegewebssubstanzen begleitet ist. Es entsteht in dieser Weise ein zusammengesetztes Gewebe, welches in seiner Structur und seinen Vegetations-Eigenschaften sehr wesentlich von den normalen Körpergeweben abweicht. Zwar findet man in demselben einen Theil der Eigenschaften der normalen Componenten erhalten, aber die Anordnung derselben zeigt tiefe Abweichungen von der normalen und lässt vielfach die regelmässige, auf der phylogenetischen Entwicklung beruhende Reihenfolge der Erscheinungen vermissen. Cylinderepithel, welches sonst zur Wandbekleidung drüsiger Hohlräume dient, kann sich in Form von epithelialen Zellzapfen in den Drüsenräumen oder in den Saftcanälen ausbreiten. Auch das theilweise Bindegewebe selbst erreicht kaum jemals den normalen

Typus. Quantitative und qualitative Abweichungen der Gewebe stehen in unmittelbarem Zusammenhange mit der auffallenden Störung des geweblichen Gleichgewichtes, und beruht hierauf die destructive Wirkung der Carcinome, welche die typische Structur und Form der Theile vernichten. Es handelt sich daher, um es kurz auszudrücken, um eine atypische Vegetationssteigerung.

Von diesem Gesichtspunkte ausgehend, handelt es sich darum, die ersten Veränderungen bei eben beginnender carcinomatöser Entartung zu ermitteln. Vor allem erhebt sich die Frage, ob schon eine jede atypische Anordnung von Epithelien als ein solcher Anfang bezeichnet werden kann. Gegen diese Auffassung ist bereits mehrfach Bedenken erhoben worden, ohne aber die Frage zu klären oder gar zu lösen. Hierher gehören die atypischen Epithelwucherungen, welche Friedländer in sonst normalen Geweben gefunden hat, wie die secundären atypischen Bildungen desselben Gewebes, welche in Geschwülsten und anderen Wucherungszuständen durch die Verdrängung und Verlagerung epithelialer Gebilde herbeigeführt werden können. Nicht immer ist es in diesen letzteren Fällen leicht, sich zu entscheiden über die active oder passive Natur der epithelialen Störung. Doch gelingt dies in manchen Fällen. So hatte ich Gelegenheit, in einer Granulationsgeschwulst, welche sich in Folge eines Pferdebisses entwickelt hatte, äusserst weit in die Tiefe dringende verzweigte Epithelzüge, die oft netzartig zusammenhängen, nachzuweisen, und der Erfolg, das Ansbleiben von Recidiven, schien die günstige Prognose zu bestätigen.

Es geht daraus hervor, dass auch in Geschwülsten Epithel in regelloser Anordnung vorhanden sein kann, ohne dass man die Entstehung eines Carcinoms bereits anzunehmen berechtigt ist; allerdings bleibt die Möglichkeit übrig, dass in einem solchen Falle zwar die ersten Anfänge der Carcinom-Entwicklung gegeben, aber durch die völlige Entfernung des erkrankten Gewebes beseitigt sind, eine Schwierigkeit, die um so mehr zunimmt, je häufiger bei früher und gründlicher Exstirpation wirkliche Carcinom-Heilungen beobachtet werden.

Noch schwieriger aber wird die von dem Anatomen geforderte Diagnose, wenn es sich um atypische Epithelbildungen handelt, bei denen man eine solche locale, mechanische Ursache derselben nicht annehmen kann. Werden auch diese sich zu Carcinomen entwickeln, und muss man auf Grund solcher Befunde tiefer eingreifende Operationen verlangen? Nur zu häufig kommt man in den Fall, hier das Sichere verlangen zu müssen, auch auf die Gefahr hin, einmal eine unnötige Operation empfohlen zu haben. Praktisch wird wohl nichts anderes übrig bleiben. Solche Fälle werden aber von hervorragend wissenschaftlicher Bedeutung sein, und lohnt es sich deshalb, sie weiter zu verfolgen und ihre Befunde schon frühzeitig zu veröffentlichen, damit man aus dem weiteren Verlaufe über das Wesen des carcinomatösen Processes Schlüsse ziehen und den Ursachen der atypischen Gewebswucherung nähertreten kann. Freilich muss man sich darauf gefasst machen, dass auch diese Fälle in der Mehrzahl vielleicht keine eindeutigen Schlussfolgerungen ergeben; denn auch hier ist es bei dem Ausbleiben von Recidiven ungewiss, ob dasselbe der vollständigen Entfernung alles veränderten Gewebes zu verdanken ist, oder auf dem Fehlen eigentlicher Carcinom-Entwicklung beruht.

Ich möchte hier zwei solcher Fälle mittheilen, die noch das Interesse besitzen, dass es sich bei beiden um Larynx-Neubildungen zweifelhafter Art handelt, die, in einem sehr frühen Stadium entfernt, in höchstem Masse verdächtige Veränderungen aufweisen. Sie bilden, wie ich hoffe, eine erwünschte Ergänzung zu der Semon'schen Sammelforschung, welche, so überzeugend sie eintritt für die allmähliche Umwandlung gutartiger in bösartige Neubildungen, doch den ersten Beginn dieser Umwandlung nicht weiter berührt. Dass eine solche Umwandlung stattfindet, scheint mir persönlich gerade an diesem Organ unzweifelhaft erwiesen in solchen Fällen, in denen die Gestalt der Geschwulst, einen gestielten Polypen in der Mitte des schwingenden Abschnittes der Glottis vera darstellend, mit Sicherheit auf die ursprünglich fibröse Natur der Neubildung schliessen liess. (Klebs, Virch. Arch. B. 38. Fall von Tobold operirt.) Die mächtige Durchsetzung einer solchen Geschwulst mit unregelmässig gewucherten epidermoidalen Massen liess keinen Zweifel an der späteren carcinomatösen Umwandlung einer ursprünglich fibrösen Neubildung, und wurde diese Diagnose auch durch den üblen Ausgang bestätigt. Aber es giebt auch primäre epitheliale Wucherungen, bei denen die weitere Entwicklung vorherzusagen Schwierigkeiten darbietet. Indem sie bei jüngeren, kräftigen, anscheinend vollkommen gesunden Leuten vorkommen, wird der Arzt, selbst wenn er sich erinnert, dass Carcinome nicht bloss eine Erscheinung höheren Alters ist, wie man früher zu ausschliesslich annahm, dennoch zögern, diese Diagnose auszusprechen, und der Anatom wird wohl thun, dieselbe Vorsicht zu beobachten und nur die Möglichkeit von Recidiven in Aussicht zu stellen, sowie die unausgesetzte Beobachtung des Patienten zu empfehlen. Ich kenne Fälle, in denen das Aussprechen der Carcinom-

diagnose dem betreffenden Arzte, auch wenn sie sich auf sorgfältigste Beobachtung gründete, schwere Sorgen und Schaden zugefügt hat. Man ist eben im Publikum noch nicht an den Gedanken von der Heilbarkeit von Carcinomen gewöhnt und hält diese Diagnose noch zu sehr identisch mit dem Ausspruch eines Todesurtheils. Spricht sich der Anatom dagegen in solchen Fällen zweifelhaft aus, so verhindert er in den meisten Fällen den operativen Eingriff und macht sich vielleicht einer nicht mehr gut zu machenden Unterlassung schuldig. Ich habe mir in solchen Fällen schon von Seiten der Angehörigen der Patienten, welche die volle Wahrheit zu hören verlangten, das Versprechen geben lassen, dass sie unbedingt in die Operation willigten, wenn auch nur der Verdacht des Carcinoms ausgesprochen werden konnte. Wird dagegen bei einer zweifelhaften Diagnose beliebig lange gewartet, so liegt die Gefahr nahe, dass der richtige Zeitpunkt für eine erfolgreiche Operation verpasst und der Patient einer pathologischen Streitfrage geopfert wird. In praxi möchte ich daher den Satz aufrecht erhalten, dass bei jeder atypischen Wucherung der Epithelien, welche nicht ganz offenbar auf einer mechanischen Dislocation des Epithels beruht, ein operatives Einschreiten geboten ist. Andererseits aber sollte die Veröffentlichung zweifelhafter Fälle uns die Mittel gewähren, weitere Einsicht in das Wesen dieses Vorganges zu gewinnen. Solche frühzeitig anatomisch ganz sichergestellten Fälle haben dann weiter den Vortheil, dass sie, wenigstens unter gewissen Bedingungen, ein Verfolgen der Lebensschicksale derartiger Patienten ermöglichen. Dass auch schon früher ähnliche zweifelhafte, dann aber einen guten Verlauf darbietende Fälle beobachtet wurden, ergibt u. a. der zuerst von Suchanek, dann von Birch-Hirschfeld als Carcinom diagnostisirte Fall (bei F. Semon, p. 70), der später ohne Exstirpation definitiv heilte, also entweder die Unzulänglichkeit der anatomischen Diagnose oder die Möglichkeit einer spontanen Carcinomheilung darlegt. Uns Anatomen kann man sicher keinen Vorwurf machen, wenn wir in derartigen Fällen eher eine ungünstige Prognose stellen. Sie gereicht auf alle Fälle den Patienten zum Vortheil, und wissen wir doch nicht, ob nicht durch die in Folge unserer Diagnose unternommene Exstirpation schwereren Folgen vorgebeugt ist. Dieses wird so lange Geltung haben, als der Satz, dass atypische Epithelwucherung schon genüge, um Carcinom zu diagnostizieren, zu Recht besteht. Aber es müssen hierfür neue Beweise beigebracht werden; wir können uns nicht verhehlen, dass die bisherigen Anschauungen in mancher Beziehung mangelhaft begründet waren, namentlich was die Technik der Untersuchungen anlangt. Oft genügte nach der früheren Meinung, die ja auch wieder von Israel sogar in einem Lehrbuch der histologischen Technik vertreten wird, freilich nicht ohne sehr ernstlichen Widerspruch zu erfahren, schon die frische Untersuchung, um die Carcinomdiagnose auch in noch zweifelhaften, jugendlichen Fällen auszusprechen, oder wohl gar die Herstellung von Zupfpräparaten. Wie früher die geschwänzten Zellen, so glaubte man eine zeitlang den Epithelperlen diagnostische Bedeutung beilegen zu dürfen, und ist es ein entschieden bedeutsames Verdienst von R. Virchow, diesen nur zu einseitigen Anschauungen, die sich zudem meist auf eine sehr mangelhafte technische Behandlung der Objecte stützten, in jeder Phase seiner wissenschaftlichen Laufbahn scharf und entschieden entgegengetreten zu sein. Das Carcinom stellt eine so tiefe Veränderung des ganzen Gewebsstandes eines Theiles dar, dass dasselbe in jedem Falle nur durch die Berücksichtigung aller Gewebe in ihrem gegenseitigen Verhältniss erkannt werden kann. Es bedarf also, namentlich bei sehr kleinen Stücken, welche zur Untersuchung gelangen, sehr sorgfältiger Härtung, womöglich immer in der so leicht zu beschaffenden Flemming'schen Chromessigsäure, welche in keinem chirurgischen Operationssaal fehlen sollte, nebst einem Vorrath von zur Versendung geeigneten Flaschen verschiedener Grösse. Die Geschwulstuntersuchungen leiden nur zu sehr unter der mangelhaften Conservirung. Jedenfalls aber müssen die Stücke, welche zur Untersuchung dienen sollen, dann später nachgehärtet und in Paraffin eingebettet, gefärbt und als Dauerpräparate eingeschlossen werden. Es ist hier nicht der Ort, die Technik im einzelnen zu behandeln; die pathologischen Anatomen der neueren Schulen kennen dieselben auch genügend, und werden nur wenige der Jüngeren die Meinung von Israel theilen, welche derselbe hoffentlich in neueren Auflagen seiner histologischen Technik modificiren wird, dass diese Färbungen bloss Luxusartikel seien, und sehr vieles besser am ungefärbten Präparate zu sehen sei. Es erinnert dieser conservative Zustand an die Zeit meines Assistententhums vor nunmehr ca. 30 Jahren. Allerdings besitze ich auch noch einzelne Präparate, die, ungefärbt in Glycerin eingeschlossen, sich eine noch längere Zeit erhalten haben und noch immer einzelnes erkennen lassen, so namentlich Holzessig-Präparate von carcinomatöser Mamma, aber was will das besagen gegen eine doppelt und dreifach gefärbte Schnittserie eines Carcinoms, in der nicht die kleinste Unterbrechung stattfindet,

epitheliale und bindegewebige Elemente auf das schärfste gesondert hervortreten, und der Inhalt der Blutgefäße, die sonst so zerstörbaren rothen Blutkörperchen und die Körnermassen und Blutplättchen, welche in neuester Zeit das medicinische Interesse in so hohem Maasse beschäftigt haben, durch die Imprägnirung mit verschiedenen Farbstoffen in grösserer Deutlichkeit hervortreten, als dies im frischen Präparate je der Fall ist. Auch wolle man nicht gegenüber dieser Forderung den Mangel an Zeit vorschützen. Wer auf die Herstellung derartiger Präparate gehörig eingeübt ist und alle Reagentien dazu auf seinem Arbeitstische vor sich hat, bedarf von der Herstellung und Fixirung der Schnitte auf dem Objectträger an, wenn er sich der in der Neapler zoologischen Station üblichen Methode der schnellen Auflösung des Paraffins über der Flamme bedient, kaum 10 Minuten, um völlig tadellos gefärbte Dauerpräparate herzustellen. Die Unveränderlichkeit des in Paraffin eingeschlossenen Objectes aber gestattet die Vornahme und wieder die Unterbrechung dieser Arbeit zu jeder beliebigen Zeit, was ja für den beschäftigten, von den verschiedensten Seiten in Anspruch genommenen pathologischen Anatomen von höchster Bedeutung ist. In dieser Weise (vergl. Anmerkung) wurden die Objecte für die folgende Darstellung jüngster, zweifelhafter Carcinomfälle gewonnen und in einem derselben ein Theil der Serie photographisch dargestellt, was für die übersichtliche Betrachtung der Gewebsveränderungen nicht ohne Bedeutung ist. Man übersieht hier mit einem Male alles das, was sonst im mikroskopischen Bilde nicht ohne Mühe zusammengesucht und zu einem einheitlichen Bilde vereinigt werden muss. Nach einer dieser Photographieen ist auch die Zinkätzung angefertigt, welche weiter unten folgt. Es musste zu dieser allerdings nur skizzenhaften und schematischen Darstellung gegriffen werden, nachdem sich die Verfahren, auf phototypischem Wege zum Ziele zu gelangen, für diesen Zweck als unzureichend erwiesen hatten.

Anmerkung. Indem ich glaube, dass es doch manchem erwünscht sein möchte, die in meinem Institut angewandte Methode kennen zu lernen, will ich kurz die einzelnen Phasen derselben mittheilen. 1) Härtung der in Chromessigsäure fixirten Objecte in Alkohol von 95 % (bei kleineren Stücken durch Hochlegen in wenigen Tagen erreichbar, sogar in 24 Stunden). 2) Ueberführen in Anilinöl, wozu auch stark gebräuntes ausreicht, bis die bindegewebigen Theile ganz durchsichtig geworden sind. 3) Xylol oder Toluol, mehrfacher Wechsel im Laufe eines Tages, um das Anilin zu entfernen. Es werden hierzu stets geringe Quantitäten verwendet, meist im Reagensglas oder in einem anderen schmalen Glasgefäss. 4) Sofortiges Einschmelzen in Paraffin, bei resistenteren Objecten solches von 52–53° C Schmelzpunkt, bei weicheeren, namentlich Gehirn, von 42–45°. Im letzteren Falle muss das eingeschmolzene Stück mit einer Schicht härteren Paraffins umgeben werden durch ein- bis zweimaliges Eintauchen in solches. Danach wird das Zusammenrollen oder -Schieben der Schnitte auf dem Mikrotommesser verhütet. Bei richtiger Auswahl der Paraffinhärte bedarf man dann kaum eines Schnittstreckers. 5) Die Schnitte werden nach der Methode der Neapler Station auf Objectträgern oder Glimmerplatten fixirt, welche mit einer Mischung von Glycerin und Eiereiweiss in ganz dünner Lage überstrichen sind. Bei Gehirnschnitten muss dieselbe etwas stärker aufgetragen werden, um die sehr leicht zerreibbare Substanz festzuhalten. Die Schnitte werden zur Entfernung von Luftblasen nur ganz leicht mit einem feinen Pinsel angedrückt. 6) Erwärmen des Objectträgers über einer kleinen Flamme bis zum Schmelzen des Paraffins (Neapler Methode), Uebergiessen mit Toluol oder Xylol, Einlegen in schon gebrauchtes Xylol; nach wenigen Minuten Entfernen derselben, wiederum einmaliges Aufgiessen frischen Xylols, durch welches jeder Rest von Paraffin oder Anilin, der in der verunreinigten Mischung etwa vorhanden war, entfernt wird. 7) Ueberführen in Alkohol, welcher nicht einmal 95 % zu haben braucht, nach wenigen Minuten Herausnehmen, Entfernung des Alkohols durch Anhauchen, Einlegen in Wasser oder auch unmittelbares Aufgiessen des Hämatoxyllins, das in genügender Verdünnung stets durch ein Filter aufgetropft wird; Beobachtung unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrößerung (Zeiss BB), bis die Kerne als bräunliche Punkte hervortreten, Abwaschen, Aufgiessen filtrirter Mischung von die Grundsubstanz färbenden Anilinfarbstoffen, von denen für bindegewebige Theile Eosin, für Blut Orange 4 L, für Nerven und Glia Ponceau 2 R (von Meister-Lucius) sich besonders empfiehlt. 8) Ganz kurzes Abwaschen in dem meist schon verdünnten und mit diesen Farbstoffen tingirten Alkohol, dann in Anilinöl bis zum Hellwerden; Abwischen des überschüssigen Oels, Einlegen des Objects in Xylol (verunreinigt), Abspülen mit reinem und sofort Uebergiessen mit sehr dünnem Xylolcanadabalsam im Ueberschuss; Vertheilung des letzteren durch langsames Schwenken auf die ganze Oberfläche des Glases, Abtropfen soweit dies möglich. Als Decke für Serien, welche fast die ganze Oberfläche des Objectträgers einnehmen, benutze ich dünne Glimmerscheiben, welche durch Aufblättern der stärkeren mittels eines Wasserstrahles gewonnen werden und hierdurch vollkommen frei von Kritzen bleiben. Sie werden auf weicher Unterlage (Pappe) nach fest aufgelegtem Objectträger der gleichen Grösse, wie ihn das Object verlangt, mittels eines scharfen Messers in der gewünschten Grösse zurechtgeschritten. Ihre Biegsamkeit erleichtert bedeutend die Vermeidung von Luftblasen, und kann man während des Auflegens sehr leicht Tropfen des verdünnten Canadabalsams in genügender Menge zwischen die beiden Platten bringen. Derartig zubereitete Objecte bieten den Vortheil, dass auf den Seitentheilen auf der rasch trockenen dünnen Balsamschicht mit gewöhnlicher Tinte geschrieben werden kann. Rechts wird die Diagnose des Objects, seine Behandlung und Datum verzeichnet; die linke Seite bleibt frei für besondere Bemerkungen, die sich erst bei der Durchmusterung ergeben,

wie namentlich Bezeichnung bestimmter Stellen. Für diesen Zweck hat mir Zeiss einen einfachen, getheilten Schieber gefertigt, welcher die Abscisse in Millimetern angiebt, während die Millimeter der Ordinate links, seitlich auf dem Tische selbst angezeichnet sind.

Für diese Arbeit erwiesen sich sehr bequem drei oder vier der bekannten viereckigen Glaskästchen von Leybold's Nachf. in Köln. Eins enthält den Alkohol, von dem 50 ccm gut acht Tage vorhalten, ein anderes, kleineres das Xylol oder Toluol, ein drittes das Anilinöl, ein viertes Bergamottöl, das ich seltener anwende. Zur Vermeidung der Verdunstung werden die mattgeschliffenen Ränder der Deckel mit Glycerin angestrichen. Bei sehr zerreiblichen Objecten benutze ich zum Fixiren der Paraffinschnitte, jetzt seltener als früher, eine mit viel Alkohol stark verdünnte ätherische Celloidinlösung. Auch mit Alkohol allein kann man manches aufkleben, doch hat dies für grössere Objecte Schwierigkeiten. Unerwünschte Mitfärbungen des Eiweisses oder Celloidins können ohne Schaden für das eigentliche Object durch etwas längeres Verweilen im Anilinöl sicher entfernt werden. So ist mir dies bei Serienschnitten der ersten Entwicklungsstadien bei Frosch- und Kröteneiern geglückt, welche sehr schwierig zu fixiren sind und deshalb mit relativ reichlichen Mengen der Celloidinlösung bestrichen wurden. Die von Hämatoxylin blaugefärbte, immerhin nur netzartige Celloidinschicht entfärbte sich hier vollständig, während die Kerne der Furchungskugeln und Dotterzellen schön gefärbt blieben. Nach vergleichenden Studien muss ich die Anilin-Xylol-Imprägnirung vor der Paraffineinbettung in jeder Beziehung der Anwendung des Chloroforms zu gleichem Zwecke überlegen erachten. (Fortsetzung folgt.)