Aus der Pathologisch-anatomischen Abteilung des Karolinischen Institutes in Stockholm. (Direktor: Prof. C. Sundberg.)

Gibt es eine vermehrte Disposition für Karzinomentwicklung während der Gravidität?

Von Dr. Folke Lindstedt, vorm. Assistenten des Pathologisch-anatomischen Institutes.

In der Frage von dem Einflusse der Gravidität auf maligne Neubildungen scheint man gegenwärtig darüber ziemlich einig zu sein, daß ein bestehender maligner Tumor während der Gravidität rascher wächst als unter normalen Verhältnissen; wenigstens wird dies vom Carcinoma uteri behauptet. Dagegen scheint die Frage, inwieweit die Gravidität auf das Entstehen eines Karzinoms prädisponierend wirkt, in der Literatur so gut wie ganz unbeachtet zu sein. Einzelne Verfasser geben allerdings die Möglichkeit einer solchen Disposition zu, jedoch ohne irgendwelche nähere Gründe vorzubringen.

Durch Studium einiger Fälle von Cancer ventriculi während der Gravidität und durch statistische Vergleiche zwischen der

¹⁾ Kutscher, Berliner klinische Wochenschrift 1910, No. 9.

Frequenz des Karzinoms bei Männern und Frauen und bei verheirateten und unverheirateten Frauen in verschiedenen Altersperioden etc. habe ich versucht, einen Beitrag zur Aufklärung der Frage zu geben.

Wegen der Bedeutung der Frage für die Auffassung von der Krebsätiologie habe ich geglaubt, daß eine vorläufige Zusammenfassung der von mir gewonnenen Resultate von Interesse sein könnte.

In der mir zugänglichen Literatur sind bisher nur wenige Kombinationsfälle von Cancer ventriculi und Gravidität beschrieben (Müller, Sänger, Fellner, Polano und Olschhausen). Man könnte meinen, daß die Seltenheit derartiger Kombinationsfälle ein Argument gegen die Annahme einer erhöhten Disposition für Cancer ventriculi während der Gravidität wäre. Die Diagnose Cancer ventriculi ist aber bekanntlich in jüngeren Altersjahren schon an und für sich schwierig und wird durch eine bestehende Gravidität bedeutend erschwert. Man dürfte deshalb annehmen, daß derartige Fälle nicht so ganz selten sind. Selbst habe ich in relativ kurzer Zeit nicht weniger als fünf solche durch Sektion resp. Operation sicher gestellte Fälle notiert, die alle Patienten im Alter von 22 bis 33 Jahren betrafen. Die diagnostischen Schwierigkeiten in diesen Fällen waren bedeutend; so z. B. wurde in einem Falle die klinische Diagnose Morbus maculosus Werlhofii, in einem anderen Peritonitis tuberculosa gestellt. — Von besonderem Interesse ist in diesen Fällen das verhältnismäßig jugendliche Alter der Patienten. Auch die beiden von Sänger angegebenen Fälle betrafen relativ junge Frauen im Alter von 28 resp. 32 Jahren (die übrigen bisher beschriebenen Fälle waren mir nur im Referat und ohne Altersangaben zugänglich). Da wenigstens $\frac{1}{5}$ aller Graviditäten nach dem 33. Lebensjahre vorkommen und da die Frequenz von Cancer ventriculi nach diesem Alter bedeutend größer ist als vorher, so würde man wenigstens einen Teil der Kombinationsfälle nach diesem Alter erwarten. Das Alter in diesen sieben (meine fünf und Sängers zwei) Fällen, die alle unter 33 Jahren liegen, ist also niedriger, als man bei einem zufälligen Zusammentreffen von Cancer ventriculi und Gravidität erwarten dürfte. Dies spricht aber dafür, daß in diesen Fällen die Gravidität vielleicht eine Rolle für das Entstehen des Karzinoms gespielt hat.

Hiernit stimmt auch überein, daß in meinen sämtlichen Fällen die Krankengeschichten dagegen sprechen, daß das Karzinom vor dem Anfang der Gravidität existiert hätte.

Der Umstand, daß Kombinationsfälle selten sind, braucht übrigens garnicht gegen die Annahme einer erhöhten Disposition für Cancer ventriculi während der Schwangerschaft zu sprechen. Denn ein während einer Gravidität beginnendes Ventrikelkarzinom dürfte sich wohl in den meisten Fällen erst nach Ende der Gravidität mit irgendwelchen sicheren Symptomen manifestieren. In der Tat scheinen auch Fälle von Cancer ventriculi bei Frauen im Graviditätsalter relativ oft vorzukommen, wo die ersten Symptome während oder in unmittelbarem Anschluß an eine Gravidität auftraten, die Diagnose aber erst eine Zeitlang nach der Geburt gestellt werden konnte.

Unter 743 Sektions- und Operationsfällen von Cancer ventriculi aus dem Pathologisch-anatomischen Institut und dem Königl. Serafinen-Lazarett in Stockholm (seit 1889) waren 59 Frauen unter 42 Jahren. In 47 dieser Fälle fanden sich Krankengeschichten und in 20 von diesen zuverlässige Angaben über den Zeitpunkt der letzten Gravidität. In wenigstens 15 von diesen 20 Fällen sprechen die Krankengeschichten dafür, daß das Karzinom sich im Anschluß an eine Schwangerschaft entwickelte und vor dieser nicht bestanden hat. Dasselbe trifft nach Gräfenberg auch bei Cancer uteri zu: Während die eigentlichen Kombinationsfälle zwischen Gravidität und Cancer uteri als selten gelten, sind dagegen solche Fälle relativ häufig vorkommend, wo sich der Cancer uteri nach, aber im unmittelbaren Anschluß an eine Gravidität entwickelte.

Vergleicht man die Frequenz von Cancer ventriculi bei Frauen und Männern in den verschiedenen Altersperioden, so findet man in fast allen neueren und betreffs der Diagnose sicheren Statistiken, daß die im Verhältnis zu

den Männern relativ größte Anzahl Frauen mit Cancer ventriculi im Alter von 20—40, und speziell im Alter von 20—30 oder 25—30 Jahren liegt; mit anderen Worten in dem Alter, wo die Graviditätsfrequenz die größte ist. (Von 16 in dieser Richtung untersuchten Statistiken stimmen 14 hierin überein.)

Auch bei einem Vergleiche zwischen Cancer-Frequenz bei Männern und Frauen in den übrigen Organen (d. h. sämtlichen Organen außer Ventrikel und Genitalien) zeigen die Statistiken die relativ größte Zahl Frauen gerade im Graviditätsalter.

Vergleicht man die Frequenz von Cancer bei verheirateten (+ verheiratet gewesenen) Frauen einerseits und unverheirateten andererseits, so findet man, wenn der Anzahl Lebender resp. Verheirateter und Unverheirateter (in den verschiedenen Altersperioden) Rechnung getragen wird, daß die relativ größte Anzahl Fälle von Cancer bei Verheirateten in der Altersperiode vorkommt, wo die Graviditätsfrequenz am größten ist. Die Statistiken, die einen solchen Vergleich erlauben, sind leider relativ klein und wenig zahlreich, stimmen aber alle in dieser Richtung überein. (Für Cancer überhaupt habe ich die Statistiken vom Schwedischen Cancer-Comité und von Fibiger und Trier benutzt; für Cancer uteri und Cancer mammae Statistiken von Weinberg-Gaspar und Theilhaber (Greischen) und für die übrigen Organe von Weinberg-Gaspar.¹⁾ — Diese Befunde bei Vergleichen zwischen Cancerfrequenz bei Männern und Frauen resp. Verheirateten und Unverheirateten stimmen ja mit der Annahme einer erhöhten Disposition für Cancer durch die Gravidität sehr gut überein.

In der Tat führt die Gravidität mehrere Erscheinungen im Organismus herbei, welche wohl in der Lage wären, eine gesteigerte Disposition für Krebsentwicklung während der Schwangerschaft zu verursachen. So ist die allgemeine Widerstandskraft des schwangeren Organismus geringer als normal. Weiter kommen, wie bekannt, während der Gravidität eine Menge Proliferationsvorgänge verschiedener Organe vor; auch findet sich eine gesteigerte Proliferation bei schon vor der Gravidität bestehenden malignen Tumoren. Experimentelle Untersuchungen (Starling u. a.) und graviditätsähnliche Erscheinungen bei Gegenwart von embryoiden Tumoren (Askanazy) sprechen dafür, daß diese proliferativen Vorgänge wenigstens mittelbar mit der Gegenwart von embryonalen Elementen im Organismus zusammenhängen.

Ein Teil der Graviditätsveränderungen sind Veränderungen bei höherem Alter ähnlich. Dies gilt z. B. für die von Halban beschriebene Hypertrichosis, den gesteigerten Fettansatz, die Osteophytenbildung, die Zahnkaries, das Sistieren der Menstruation, die abnormen Pigmentierungen, die herabgesetzte Assimilationsgrenze für Kohlenhydrate etc.

Der von Halban konstatierte, abnorm schnelle Längenzuwachs von unentwickelten Mädchen, die gravid geworden, und die „sexuelle Frühreife“ (Askanazy) der mit embryoiden Geschwülsten behafteten Kinder sind ja auch als eine Art Präseneszenz zu betrachten. — Wenn die genannten Graviditätsveränderungen als eine Art präsenile Erscheinungen aufgefaßt werden, so können sie ohne Zweifel gut mit einer gesteigerten Disposition für Cancer in Zusammenhang gebracht werden, da ja das Alter das am allermeisten disponierende Moment für Krebsentwicklung ist. — In Uterus, Mamma und Ventrikel kommen ja auch in der Schwangerschaft Reizzustände lokaler Natur vor, welche ja auch mit einer größeren Disposition für Cancer in Zusammenhang gebracht werden können.

Es gibt also m. E. mehrere Momente, die für eine etwas gesteigerte Disposition für Krebsentwicklung während der Schwangerschaft sprechen. Wenn dem so wäre, könnte vielleicht dies eine gewisse praktische Rolle spielen. Denn da die Disposition für Cancer mit zunehmendem Alter sich schnell steigert, so folgt, daß eine durch Gravidität gesteigerte Disposition mit zunehmendem Alter mehr hervortreten muß. Speziell dürfte dies bei den weiblichen Genitalien zutreffen, welche in den späteren Jahren des Graviditätsalters im Verhältnis zu den übrigen Organen präsenil sind. Man

¹⁾ Siehe Zeitschrift für Krebsforschung.

findet auch, wenn man bei Virgines (0-parae oder Unverheirateten) die Frequenz von Cancer uteri mit der in den übrigen Organen vergleicht, daß die relativ größte Disposition für Cancer uteri im Alter 40—50 Jahre, also ungefähr im Klimakterium liegt (ein solcher Vergleich ist nur in Weinberg-Gaspars Statistik möglich). Macht man denselben Vergleich bei Frauen überhaupt, so findet man (in fast allen Statistiken) die größte relative Disposition für Cancer uteri zwischen 30 und 40 Jahren, also etwas früher. Als sicher kann angesehen werden, daß der Uterus im 30. bis 45. Jahre relativ bedeutend mehr als andere Organe für Krebs disponiert ist. (Dasselbe gilt für Cancer mammae.) — Eine Schwangerschaft in älteren Jahren würde also gerade für den Uterus eine Rolle für das Entstehen eines Karzinoms spielen können. Hierdurch könnte vielleicht die umstrittene Tatsache, daß Multiparae, Landbevölkerung und überhaupt weniger gut situierte Frauen für Cancer uteri prädisponiert sind, wenigstens zum Teil ihre Erklärung finden, denn bei diesen Kategorien kommen öfter späte Graviditäten vor.

Eigentlich müßte dann dasselbe auch für Cancer mammae gelten; betreffs Cancer mammae scheinen aber die erwähnten Kategorien nach dem Klimakterium minder disponiert zu sein. Hier spielt aber die Laktation eine große Rolle, und zwar scheint diese im Gegensatz zur Gravidität auf die Cancer-Disposition der Brustdrüsen (und vielleicht auch anderer Organe, z. B. Corpus uteri) herabsetzend einzuwirken. (Im Graviditätsalter selbst dagegen sind die Verheirateten mehr als die Unverheirateten auch für Cancer mammae disponiert.)

Vom klinischen Standpunkt verdient hervorgehoben zu werden, daß in Fällen von Cancer bei jungen Frauen die Aufmerksamkeit auf einen etwaigen Zusammenhang mit einer vorhergegangenen Schwangerschaft zu richten ist.

In den statistischen Bearbeitungen des Cancer-Materials wäre es wünschenswert, daß mehr, als bisher geschehen, die Fälle gleichzeitig in solche bei Verheirateten, verheiratet gewesenen und Unverheirateten, Männern und Frauen, sowie auch verschiedenen Altersperioden und verschiedenen Organen eingeteilt werden. Die einzige Statistik, die bis jetzt diese Wünsche erfüllt, ist die hervorragende Weinberg-Gasparsche Statistik, die in ihrer wissenschaftlichen Bearbeitung als ein Muster für künftige Statistiken hervorgehoben werden kann.

Zusammenfassung. 1. Kranke mit Kombinationen von Cancer ventriculi und Gravidität scheinen ein niedrigeres Alter zu zeigen, als man bei einem zufälligen Zusammentreffen erwarten müßte.

2. Bei Frauen mit Magenkrebs und Uteruskrebs im Graviditätsalter scheinen relativ oft die ersten Symptome im Anschluß an eine Gravidität aufzutreten.

3. In der Altersperiode, die dem Graviditätsalter entspricht, kommt nach den Statistiken eine relativ größere Anzahl von Karzinomen im Magen und auch in den übrigen Organen bei Frauen als bei Männern vor.

4. In derselben Altersperiode findet sich auch nach der Statistik eine relativ größere Anzahl Krebsfälle bei verheirateten als bei unverheirateten Frauen.

Diese Verhältnisse stimmen mit der Annahme einer vermehrten Disposition zur Karzinomentwicklung während der Gravidität gut überein.