XXI.

Ueber die Biologie des Krebses.

Von

Dr. Hans Abramowski,
Kreisarzt in Heinrichswalde.

Das tierische Verdauungsrohr ist der Aufenthaltsort von Milliarden von Bakterien; was dieselben in der Mundhöhle und im Pharynx für altruistische Aufgaben haben, und ob sie solche überhaupt haben, wissen wir nicht. Dasselbe gilt vom Oesophagus und vom Rektum, deren Bakterienreichtum naturgemäss ein geringer ist, da diese Abschnitte des Verdauungstraktus lediglich in den mechanischen Dienst des Organismus eingestellt sind. Gross ist zwar der Reichtum der Magenkleinlebewesen, weniger gross aber ihre physiologische Bedeutung für den Körper, wenn wir von der Milchsäuregärung absehen. Auch der Magen ist in der Hauptsache ein Organ von physikalischen Funktionen, und soweit sich chemische Vorgänge in ihm abspielen, steht im Vordergrund derselben eine nichtbakterielle, anorganische Transsubstantation der Stoffe. Das eigentliche Arbeitsfeld der, wir können kurz sagen, Verdauungsbakterien ist der Darm, in dem sie in mannigfaltiger und numerisch unschätzbarer Menge die Gärungs- und Fäulnisprozesse bewirken. Hier wird in rastloser Tätigkeit durch das Zusammenarbeiten sekretorischer und bakterieller Kräfte unser Lebenssaft erzeugt. Im Dünndarm verursachen die Bakterien hauptsächlich die Kohlehydratgärung, im Dickdarm Zersetzung der Eiweissstoffe und ihrer Derivate. Im Duodenum ist das Bakterienleben noch nicht so ausgeprägt, und im unteren Abschnitt des absteigenden Kolon nicht mehr so ausgeprägt wie in den übrigen Darmabschnitten.

Die Bakterien der Mundhöhle und des Schlundes, wenn auch gross in der Zahl und sehr artverschieden, haben, wenn man von der Karies der Zähne und gelegentlichen Pharynxerkrankungen absieht, keinen gesundheitsschädigenden Einfluss und, worauf hier der Schwerpunkt zu legen ist, keine biologischen Aufgaben zu erfüllen. Dasselbe, nur noch in beschränkterem Grade, gilt von denjenigen der Speiseröhre, in welchem ihr gelegentliches Auftreten überhaupt für den Organismus bedeutungslos ist, und auch

im Magen kommt ihnen jedenfalls keine nennenswerte physiologische Aufgabe zu. Auch im Mastdarm ist das Auftreten von Bakterien nur ein passageres, für den Lebensprozess bedeutungsloses.

Die Mundhöhle und der Oesophagus, der Magen und das Rektum bilden nun Prädisloktionsstellen für den Sitz des Carcinoms. Im Dünndarm dagegen tritt dasselbe ausserordentlich selten auf, und dann meistens im Duodenum, in welchem sich die Verdauungsvorgänge bakteriolytischer Art noch nicht in so intensiver Weise abspielen wie in den übrigen Dünndarmabschnitten; in sehr vielen Fällen, ja vielleicht in den meisten, ist der Krebs des Dünndarms auch kein primärer, sondern ein vom Pylorus fortgeplanter. Dazu kommt noch, dass sich der eine und der andere Fall aus einem vorangegangenen Duodenalgeschwür entwickelt, also auf pathologisch verändertem Gewebe, das einen *Locus minoris resistentiae* bildet. Der Lieblingsansiedelungsort des Darmkrebsses ist, wenn wir vom Rektum absehen, das Kolon, besonders dessen Flexuren und enge Stellen, immerhin ist aber auch dieser Krebs im Vergleich zu denjenigen des übrigen Tractus alimentosus ein seltener, und wiederum sind es diejenigen Stellen des Dickdarms, welche mechanischen Insulten am meisten ausgesetzt sind, Stellen, an denen, wie wir wissen, Krebs überhaupt leichter entsteht als andernorts.

Nach v. Leube kommen ungefähr 80 pCt. aller Darmkrebse auf den Mastdarm, 15 pCt. auf Cöcum und Kolon und 5 pCt. auf den Dünndarm.

Es ist also ganz sinnfällig, dass überall dort, wo ein reiches Bakterienleben im Verdauungsrohre platzgreift, und zwar ein solches, welches nicht vorübergehend ist, und dem biologische Funktionsverrichtungen nicht obliegen, sondern ein solches, welches konstant und von vitaler Bedeutung für unseren Körper ist, für die Krebseinnistung wenig Platz vorhanden ist; findet sich ein solcher aber dennoch, so sprechen andere, meist mechanische Momente begünstigend mit.

Wir wollen nun einen Schritt weiter gehen und die Beziehungen des Krebses zu den drüsigen, sekretorischen Organen betrachten. Was zunächst die Speicheldrüsen anbetrifft, so werden wohl hin und wieder langsam wachsende Adenome, eigentliche Carcinome aber nur äusserst selten beobachtet. Auch in den grossen sekretorischen Unterleibsdrüsen ist autochthoner Krebs ein sehr seltenes Vorkommnis. Primärer Leberkrebs ist so selten, dass man seine Existenz überhaupt hat in Frage ziehen wollen, und es ist sehr wahrscheinlich, dass eine Anzahl dieser primären Leberkrebse sekundäre, vom Gallengange aus fortgeleitete sind. v. Hansemann berichtet, dass in dem Berliner Virchowschen Institut in den Jahren 1870—1889 insgesamt 258 Leberkrebse seziert wurden, unter denen sich 6 primäre Krebse befanden, also 2,3 pCt. aller Leberkrebse. Ebenso selten sind primäre Krebse der Bauchspeicheldrüse, und unter den beobachteten findet sich

zweifelloso eine ganze Anzahl, die aus der Nachbarschaft — Magen, Duodenum, Gallenwege — herüber gewandert sind. Auch die Ovarien, die wir sowohl nach ihrem anatomischen Bau als auch nach ihren physiologischen Verrichtungen zu den sezernierenden Drüsen rechnen, sind recht selten der Sitz primären Carcinoms. Die sekundären Geschwülste des Eierstocks werden äusserst häufig mit den primären verwechselt. Bei Krebs des Magendarmkanals, der Gallenwege, der Brustdrüse kann es zu doppelseitigen carcinomatösen Infiltrationen der Ovarien kommen. Diese metastatischen Geschwülste können bei relativ kleinem Primärtumor erhebliche Grösse erlangen und deswegen zu diagnostischen Irrtümern führen. Die Infektion findet entweder hämatogen oder von der Peritonealhöhle aus statt, indem Krebszellen, welche in letztere gelangt sind, durch das Keimepithel hindurch in das Ovarialstroma einwandern (Aschoff).

Auch echte Krebse des Hodens sind selten, in der Mehrzahl der Fälle haben wir es mit Sarkomen zu tun.

Rechnen wir die Milz als Lymphozyten für das Blut produzierendes Organ auch unter diese Kategorie, so ist zu bemerken, dass primäre Carcinome kaum jemals in ihr gefunden werden.

Es hat also den Anschein, dass die Sekrete am Orte ihres Entstehens primären Krebs nicht oder nur sehr selten entstehen lassen. Wenn der Magen eine scheinbare Ausnahme macht, so ist dazu zu bemerken, dass der Pylorusteil, von dem doch der Krebs fast ausschliesslich seinen Ausgang nimmt, mehr mechanische als sekretorische Dienste zu leisten hat.

Wir können also das Axiom aufstellen: Dort, wo eine grosse Bakterienflora unausgesetzt an der Arbeit ist, und dort, wo die Sekrete erzeugt werden, neigen die Zellen nicht zur carcinomatösen Proliferation.

Dort dagegen, wo sich weder ein Bakterien- noch ein Sekreteinfluss bemerkbar macht, ist der bevorzugte Sitz des Anfangskrebses, quod erit demonstrandum. Betrachten wir zunächst den weiblichen Genitalapparat, und beginnen wir mit der Brustdrüse. Solange dieselbe ein sezernierendes oder ein solches Parenchym besitzt, das zu sezernieren imstande ist, ist sie generaliter krebsfrei, sobald sie indessen ihre Funktionsfähigkeit verloren hat, was bei der einen Frau früher, bei der anderen später eintritt, schlägt ihre Krebsstabilität in eine ausgesprochene Krebslabilität um; sie stellt nunmehr das am meisten von Krebs befallene Organ des Weibes dar. Nun ist es ja richtig, dass der Krebs eine Alterskrankheit ist, bei keiner Drüse ist es aber so auffällig, dass sie erst nach völliger Ausserdienststellung so oft krebskrank wird. Hier ist es naturgemäss nicht der Bakterienfortfall, der in Betracht kommt, hier ist es auch nicht das Sekret selbst, von dem man wohl kaum annehmen kann, dass es kankrodeletär wirkt, nein, hier kommt sicherlich, wenn ich mich so ausdrücken darf, der Schwund turgoris acini ad secernendum creati in Betracht. Erst der altersatrophischen Drüse

ist die Kraft, dem Krebserreger zu begegnen, abhanden gekommen. Wir müssen also auch in der Sekretionsfähigkeit ein Krebschutzmittel erblicken. In diesem sekret- und bakterienfreien Gewebe, das dem biologischen Postulat der Senilität genügt, befindet sich das Carcinomdorado.

Etwas weniger häufig, immerhin aber häufig genug, sind die tubulösen Schleimhautdrüsen der Gebärmutter der Ausgangspunkt des Carcinoms. Ein nichtinfizierter Uterus enthält keine Kleinlebewesen und auch kein Sekret, denn der wenige von den Drüsen abgesonderte Schleim ist inaktiv und bedeutungslos in dem hier in Frage kommenden Sinne. Und auf diesem bakterien- und sekretlosen Substrat sprosst der Krebs wiederum mit Vorliebe. Aber auch die Schleimhaut dieses Organs wird nicht angegriffen, solange es seinen grossen physiologischen Aufgaben dienstbar ist oder dieser Dienste gleichsam harrt. Die Scheide dagegen, welche den Sitz aller möglichen Bakterien bildet, und deren Sekret ein sehr reichliches ist, ist sehr selten der Sitz primären Krebses. Fast alle Carcinome sind, wenn sie sich im oberen Teile finden, von der Portio und, wenn sie sich im unteren Teile finden, von der Vulva fortgeleitet. Die Vulvakrebse ihrerseits nehmen ihren Ausgang fast ausschliesslich von der Klitoris, einem kavernenösen, drüsenarmen Gebilde, während die Adenocarcinome der Bartholinischen Drüsen zu den grössten Seltenheiten gehören.

Rücksichtlich der Sekretreservoirs kommt, wenn wir vom Tränensack, über dessen Beziehungen zum Krebs mir nichts Näheres bekannt ist, absehen, nur noch die Gallenblase in Betracht, in der relativ häufig Carcinome zur Entwicklung kommen, da aber fast ausschliesslich Gallenblasen betroffen werden, die Steine enthalten, ist es hier gerade sehr naheliegend, einen ätiologischen Zusammenhang zwischen dem Reiz, den die Gallensteine auf die Wand ausüben, und der Entwicklung der Carcinome anzunehmen. Wäre dieses nicht der Fall, so hätte wohl der Schluss einige Berechtigung, dass nicht das Sekret an sich, sondern vielmehr die Tätigkeit der sezernierenden Zelle die Krebsansiedelung hintenanhaltet.

Was die exkretorischen Organe und ihre Beziehungen zum Krebs anbelangt, so käme zunächst die Niere in Betracht; es steht fest, dass reine Carcinome in ihr sehr selten sind. In fast allen Fällen handelt es sich um die sogenannten malignen Hypernephrome, die, falls sich die Abstammung dieser Geschwülste von den adenomatösen Gewebsneubildungen bestätigen sollten, richtiger allerdings als Carcinome der Niere zu bezeichnen wären. Da hierüber indessen noch keinerlei Klarheit herrscht, so erscheint es mir am besten, von einer Besprechung ihrer biologischen Organbeziehungen ganz Abstand zu nehmen. Auch die papillären Kystadenome (Lexer) der Schweissdrüsen können wir an dieser Stelle füglich unbeachtet lassen.

Auch der primäre Lungenkrebs, um zur Besprechung der Respirations-

organe überzugehen, siedelt sich fast ausnahmslos auf einem toten Strange an, wo er ein epithellooses Stratum oder ein solches, das in seinen Funktionen herabgesetzt ist, vorfindet, und wo auch äussere Einflüsse — Luftstrom und vermutlich auch Bakterienleben — sich nicht bemerkbar machen, denn er geht in fast allen Fällen von einem Bronchus aus, und zwar von einem grösseren erster bis dritter Ordnung, dessen Lumen allemal stenosierte oder ganz verschlossen ist (Beitzke). Diese Krebse erweisen sich dann auch rücksichtlich ihrer Struktur als aus metaplasiiertem Bronchialepithel bestehend. Eine bedeutende Grösse pflegen sie in der Regel nicht zu erlangen, vorausgesetzt, dass sie nicht infiltrierenden Charakter annehmen, um so ausgedehnter aber ist ihre Neigung zur Metastasenbildung. Von einem eigentlichen primären Lungenkrebs, d. h. von einem von den Alveolen selbst ausgehenden, können wir also nicht reden; das hat auch nichts Befremdendes, wenn wir die biologischen Eigentümlichkeiten der Krebse überhaupt in Betracht ziehen, denn da finden wir, wie schon gesagt, dass alle rastlos arbeitenden Organe, d. h. diejenigen Organe, denen vom Entstehen bis zum Vergehen keine Ruhepause zukommt, nur in sehr seltenen Fällen durch Krebsimplantation geschädigt werden. Dagegen finden sich häufiger primäre Carcinome im Kehlkopf, wo sie gewöhnlich ihren Ausgang von einem Stimmband nehmen, einem Gebilde, das nur zeitweise in Aktion tritt, und das normalerweise frei von Bakterien ist, jedenfalls frei von solchen Bakterien, welche in ihrer biologischen Aktivität in irgend einer Beziehung zum Organismus stehen.

Herz und Gefässsystem sind frei von primärem Krebs; die kontinuierliche Tätigkeit ist meiner Ansicht nach der Grund dafür.

Im Nervensystem ist das einzige echte Epithel, von dem nach unseren heutigen Anschauungen ein primäres Carcinom ausgehen kann, das Epithel der Ventrikel und der Adergeflechte (P. Ernst). Dieselben wurden früher im Schädelraume für sehr häufig gehalten, gehören aber nach neueren, genaueren Untersuchungen zu den recht seltenen Neubildungen. Sekundäre Carcinome des Gehirns und seiner Häute sind nicht so selten. Auch hier mag die kontinuierliche Aktivität eine Rolle spielen.

Was die Hautkrebse anbetrifft, so erweisen sich die meisten als typische Plattenepithelcarcinome, die vom Oberflächenepithel, seltener von den Haarbälgen und Talgdrüsen ausgehen. Ob nun die häufigen Irritanten als direkte Wachstumsreize auf das Epithel wirken, bleibe dahingestellt; ich glaube eher, dass diese Irritationen eine gewisse Widerstandslosigkeit der betroffenen Hautpartien verursachen, und dass sich in diesem derart geschwächten Epithel, eben weil es geschwächt ist, der Krebs leichter ansiedeln kann, ähnlich wie die Erkältungskrankheiten der Schleimhäute dem Diphtheriebazillus und anderen den Ansiedelungsboden vorbereiten helfen. Dass die Irritationen als Gelegenheitsursachen jedenfalls von der grössten

Bedeutung sind, wird wohl von keiner Seite mehr angezweifelt. Am auffälligsten ist diese Erscheinung bei den Carcinomen der Gallenblase, da sie fast ausschliesslich in Gallenblasen vorkommen, die Steine enthalten. Auch von der Harnblase gilt dieses, wenn auch nicht in so ausgesprochener Weise.

Unser besonderes Interesse erheischen die aus pathologisch verändertem Gewebe hervorgehenden Carcinome. Damit eine Zelle sich teilt, muss ein Reiz auf sie ausgeübt werden; bei der physiologischen Teilung ist dieser Reiz ein physiologischer, er wird bei der pathologischen Teilung ein pathologischer sein. Eine gesunde, d. h. gesund gestaltete und funktionierende Zelle wird diesem pathologischen Reiz naturgemäss einen Widerstand entgegensetzen, der entweder erfolgreich oder erfolglos sein wird, je nachdem was sich von beiden Faktoren — Zellwiderstandskraft und Kraft des pathologischen Agens — als stärker erweist. In pathologisch veränderten Zellen wird diese Widerstandskraft eine herabgeminderte, vielleicht auch erloschene sein, je nach dem Grade der Veränderungen, welche platzgegriffen haben; ferner werden die von der neugebildeten krankhaften Zelle übernommenen Funktionen der Mutterzelle, soweit das überhaupt geschieht, nur stümperhafte sein können, der neugebildete, aus pathologisch verändertem Mutterboden entstandene Zellverband wird anatomisch und biologisch eine Karikatur des originären gesunden Substrats darstellen. So entwickelt sich aus den Indurationen einer Mastitismamma leichter Krebs als aus dem gesunden Epithel einer normalen Brustdrüse. Hier sowohl als auch in den sich aus einer Struma entwickelnden Schilddrüsenkrebsen tritt oft stellenweise ein Sekretionsvorgang der neugebildeten Zellen ein, ja das neugebildete Kolloid kommt dem ursprünglichen so nahe, dass es wie dieses Jod enthält (E. Gierke). Als aus krankhaft veränderter Matrix entstandene Krebse seien noch diejenigen erwähnt, welche aus Magenschleimhautnarben und den Wänden der Lungenkavernen sprossen.

Warum nun, frage ich, soll dieser Reiz nicht durch einen pathologischen Zelleinschluss, der doch nur als Kleinlebewesen gedacht sein kann, bedingt werden. Ich will mich hier nicht auf eine pathologische Besprechung des Rhinoskleroms einlassen, es ist darüber auch in seinen Beziehungen zum Carcinom genug geschrieben worden; Tatsache ist, dass es eine infektiöse Neubildung ist, und dafür halte ich den Krebs auch! Die postembryonale Lösung organischer Verbindungen durch Bindegewebswucherung (Ribbert), wofür der Zusammenhang von Trauma und chronischer Entzündung mit Krebsentwicklung ins Feld geführt wird, leuchtet wenig ein; dasselbe gilt von der Cohnheimschen Theorie der Epithelausschaltungen und -Aberrationen bei der embryonalen Entwicklung; die hierfür angeführte Vorliebe für Krebsbildung an Stellen komplizierter Entwicklungsvorgänge, z. B. an den Grenzgebieten verschiedener Epithele,

scheint mir keineswegs ein Beweis zu sein, ebensowenig wie das Hervorgehen aus Gewebsmissbildungen. Hierher gehört auch die Krebsentwicklung aus persistierenden embryonalen Gebilden, z. B. Kiemengängen und Urnierenresten (branchiogene und epoophorale Carcinome). In allen diesen Fällen, ebenso wie bei angeborener und vererbbarer Disposition liegt wahrscheinlich Mangel an Gewebsresistenz vor. Es kann doch nicht wundernehmen, dass der Krebserreger, wenn seine sonstigen Lebensanforderungen erfüllt sind, sich lieber eines vulnerablen, leicht zu besiegenden Bodens bemächtigt als eines vigorösen. Der Krebserreger kommt nur auf geschwächtem Boden fort, mag diese Schwächung nun durch Alter, Vererbung oder sonst einen Umstand bedingt sein. Einer vollsaftigen, gesunden Fichte kann der Borkenkäfer nichts anhaben, ist sie aber durch Nonnenfrass geschwächt, dann fällt sie ihm zum Raube. Der Hausschwamm, *Merulius lacrymans*, ein Pilz aus der Ordnung der Hymenomyzeten spielt auf dem faulenden Holze im Walde keine grosse Rolle. Bei günstigen Entwicklungsbedingungen indessen, Feuchtigkeit und stagnierender Luft, vermag er in kurzer Zeit alles Holzwerk eines Gebäudes zu zerstören.

Noch einige Worte über die Biologie der Metastasen. Von der Besprechung der mechanischen Momente: Grösse der Zellen, Weite der Kapillaren, Gefässeinrichtung der Organe, Stromverlangsamung usw. möchte ich absehen, desgleichen von den regionären Infiltrationen der benachbarten Lymphprovinzen, die ja allen Krebsen mehr oder weniger gemein sind, ebenso wie die lokalen in der nächsten Umgebung der Muttergeschwulst entstandenen. Nur von den entfernteren Tochtergeschwülsten soll hier die Rede sein. Die Carcinome werden bekanntlich fast ausschliesslich durch Saftbahnen und Lymphgefässe, sehr viel seltener durch die Blutbahn, dem Transportweg der Sarkome, verschleppt. Es ist ferner im Auge zu behalten, dass der neue Standort nur als Stützgerüst dient, eine homologe Infektion seiner Zellen kommt nicht vor, das Parenchym der Tochtergeschwülste besteht einzig und allein aus den verschleppten Zellen. Es liegt nahe, dass losgelöste Krebspartikel leichter auf einem Stroma anwachsen werden, das ihrem Mutterstroma gleicht oder nahekommt, oder wenigstens demselben physiologischen Traktus angehört, als auf einem heterotopen. Voraussetzung ist aber immer, der Eigentümlichkeit der Carcinome entsprechend, das Vorhandensein guter Lymphbahnverbindungen, was man recht deutlich an der Milz sehen kann, deren Krebse fast niemals Metastasen bilden, da in der Milz keine Lymphbahnen im Parenchym vorhanden sind, wohingegen die Milzsarkome durch die Blutbahn häufig nach mancherlei Orten verschleppt werden. So metastasieren die Krebse des Verdauungsrohres einschliesslich seiner grossen Drüsen und des Bauchfells sozusagen unter sich: Magen und Darm in die Leber und ins Peritoneum, das Pankreas in den Dünndarm, die Gallenblase ins Peritoneum u. s. f.

Eine sehr eigentümliche Ausnahme macht nur der ja allerdings sehr seltene primäre Leberkrebs, dessen Metastasen am häufigsten in der Lunge zur Beobachtung kommen. Diese sekundären Geschwulstknoten weisen hier mitunter sogar Gallensekretion auf (Sternberg). Soll man nun hier mit Borst von der Launenhaftigkeit der Metastasen sprechen, oder ist es vielleicht richtiger, von unserem Erkenntnismangel zu reden? Ich entscheide mich für das Letztere! Auch korrespondierende Organe übertragen ihre Geschwulstzellen gerne aufeinander, so Niere auf Niere, Ovarium auf Ovarium.

Sowie jedoch der funktionelle Zusammenhang verschiedener biologisch verwandter Organe erloschen ist, hören auch die metastatischen Beziehungen untereinander auf. So sind sekundäre Carcinome im Uterus z. B. sehr selten bei Ovarialkrebs und Mammakrebs und umgekehrt. Der Krebs tritt eben in den meisten Fällen zu einer Zeit ein, in der ein physiologischer Zusammenhang zwischen diesen Organen nicht mehr besteht. Sehr interessant wäre es nun zu wissen, ob in denjenigen Fällen, in denen in den genannten Organen Krebs ausnahmsweise zur Zeit der sexuellen Aktivität auftritt, metastatische Beziehungen bestehen. Ich habe aus der Literatur leider nichts darüber feststellen können, doch erinnere ich mich aus meiner Studentenzeit einer Aeusserung von Prof. Pernice in Greifswald, der sich diesbezüglich in bejahendem Sinne vernehmen liess.

Sehr eigentümlich ist die Eigenschaft der Mamma-, Schilddrüsen- und namentlich auch der Prostatacarcinome, in das Knochensystem zu metastasieren, und sogar retrograd zu metastasieren; für diese Vorliebe fehlt uns vor der Hand jede Erklärung, ebenso dafür, dass die Muskeln gewöhnlich von Krebs verschont bleiben. Man denkt an chemische Affinität einerseits und die Gegenwart abtötender Stoffe andererseits, ohne dadurch eine befriedigende Erklärung beibringen zu können.

Am Tage, da es Licht werden wird in der Terra obscura carcinomatosa, wird es auch in der Peripherie erstrahlen und die Metastasen beleuchten.