III.

Theoretische und experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese und Histogenese der malignen Geschwülste.

Von

Dr. Anton Brosch,

Prosector am Militär-Leichenhof in Wien.

(Hierzu Tafel V.)

I.

Die Aetiologie der Geschwülste ist eine jener Fragen, in welchen sich vorläufig noch Jedermann seine eigene Meinung zurecht legen kann. Die Vertreter der parasitären Theorie haben noch ebensoviel zu beweisen, wie ihre Gegner, die Vertheidiger des Trauma als Ursache der Geschwulstbildung. Es ist daher jeder Beitrag, der die Frage von einer neuen Seite beleuchtet, im Interesse des Fortschrittes gelegen, gleichviel aus welchem Lager er stammen mag. Von den neueren Mittheilungen sind besonders jene von Sanfelice¹⁾ und Roncali²⁾ geeignet, unser Interesse zu fesseln. Die genannten Autoren sprechen mit grosser Bestimmtheit Blastomyceten als die Erreger der bösartigen Geschwülste an und glauben sogar den Nachweis hierfür erbracht zu haben. Die italienischen Forscher stehen dieser Anschauung besonders sympatisch gegenüber und ermüden nicht, neues Beweismaterial zusammenzutragen.

Diesem Beginnen gegenüber dürfte es von hohem Interesse sein, zu erfahren, dass man auch ohne Mitwirkung von Blastomyceten oder anderen Parasiten an Thieren krankhafte Processe erzeugen kann, die auch nach dem histologischen Befunde den menschlichen Tumoren

¹⁾ Sanfelice, F. Zeitschrift f. Hygiene Bd. XXI u. XXII u. Centralbl. f. Bakteriologie XXIV. Bd. I. Abth. H. 4.

²⁾ Roncali, B. Centralbl. für Bakteriologie, XXIV. Bd. I. Abthlg. H. 2 ff.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

weit näher stehen, als die durch Blastomyceten an Thieren erzeugbaren Veränderungen.

Angesichts des überschwänglichen Enthusiasmus der Krebsparasiten-Forscher erfordert es heutzutage beinahe einen besonderen Muth, sich als Anhänger der Virchow'schen irritativen Theorie der Geschwulstbildung zu bekennen.

Eine Reihe von Autoren hat sich bemüht, Fälle von muthmaasslicher traumatischer Geschwulstgenese zusammenzustellen (Löwenthal¹⁾, Ziegler²⁾, Gockel³⁾). Wenn diese Arbeiten von Lubarsch, Schimmelbusch und Stern eine ungünstige Kritik erfahren haben, so mag sich dies auf die aus den Fällen gezogenen Schlussfolgerungen beziehen, die Fälle selbst werden darum ihr Interesse als Studienmaterial bei der Untersuchung der Stellung des Traumas in der Geschwulst-Genese nicht verlieren.

Die Frage der Geschwulst-Genese wird kaum in kurzer Zeit entschieden sein und so lange sie noch unentschieden ist, haben Gegner und Verfechter einer noch unbewiesenen Annahme Anlass genug, ihre Anschauungen ausführlicher zu begründen.

Die beiden in dieser Frage möglichen Forschungs-Richtungen sind die parasitologische und die experimentell-pathologische im engeren Sinne, insoweit die Parasitologie hierbei nicht in Frage kommt. Die bakteriologische Forschung hat bisher in der Geschwulst-Frage so gut wie gar keine, die experimentelle Forschung wohl aufmunternde, aber leider nicht einwand- und deutungsfreie Resultate geliefert.

Die Virchow'sche und die Cohnheim'sche Theorie der Geschwulst-Genese sind so allbekannt, dass eine neuerliche Discussion derselben kein neues Licht in diese Frage bringen könnte, wir wollen deshalb vorläufig auf diese Theorien nicht näher eingehen, dafür aber die Geschwulst-Genese von einer neuen

¹⁾ Löwenthal, G. Ueber die traumatische Entstehung der Geschwülste. Archiv f. klin. Chir. Bd. 49.

²⁾ Ziegler. Ueber die Beziehungen des Traumas zu den malignen Geschwülsten. Münch. med. Wochenschr. 1895.

³⁾ Gockel. Ueber die tramatische Entstehung des Carcinoms mit besonderer Berücksichtigung des Intestinaltractes. Arch. f. Verdauungskrankheiten. Bd. II.

Seite zu beleuchten trachten und zu diesem Zwecke als analytische Hilfsmittel die Statistik und die Entwicklungsgeschichte gewisser Gewebearten zu Hülfe nehmen.

Man wende ja nicht ein, dass die Benützer von Statistiken grossen und häufigen Täuschungen unterworfen seien, denn dies ist hier gegenstandslos, da wir keineswegs die Absicht haben, neue Dogmen aufzustellen, sondern die Statistik lediglich als Wegweiser benützen wollen zur Auffindung der richtigen Bahn für die Erforschung der Geschwulst-Genese. Die Statistik wird in ihrer Bedeutung für die Wissenschaft fast stets verkannt. Von den einen wird sie in den Himmel gehoben, von den anderen auf eine ganz unverdiente Weise geschmäht und verachtet. Die Statistik könnte man am ehesten vergleichen mit einer Waffe. Der Werth der Waffe hängt nicht nur von ihrer Beschaffenheit ab, sondern in weitaus grösserem Maasse von der Weise, in welcher sie verwendet wird. Die beste Waffe wird in den Händen eines Ungeschickten nichts vermögen, während selbst eine schlechte Waffe in der Hand eines Kundigen oft sehr viel vermag. Jeder, der die Statistik benützt als Beweis für eine neue Lehre, hat fast ebensoviel Wahrscheinlichkeit für sich, dass er im Rechte ist, als Möglichkeiten, dass er getäuscht wurde. Wer aber die Statistik grundsätzlich niemals als Beweis für eine Theorie benützt, sondern immer nur als Wegweiser, für den wird sie stets ein äusserst werthvolles, nur ungern vermisstes Hilfsmittel bilden, und jeder, der diese Vorsicht gebraucht, wird der Statistik gewiss nicht seine geringsten Erfolge verdanken.

Ganz ähnlich verhält es sich mit der Entwicklungsgeschichte der Gewebe. Auch ihr dürfen wir nicht die Kraft eines Beweises beimessen, denn wenn wir aus der Entwicklung der Gewebe Gesetze für die Geschwulst-Entwicklung ableiten wollen, so haben wir schon stillschweigend eine Analogie vorausgesetzt, eine Prämisse, die durch Nichts bewiesen ist, so dass naturgemäss dann auch alle Schlussfolgerungen haltlos und mit grosser Wahrscheinlichkeit gänzlich unrichtig werden müssen. Auch die Entwicklungsgeschichte der Gewebe darf uns nur als Wegweiser dienen, sie darf uns nur zu Vermuthungen führen, sie darf uns nur die Richtung erkennen lassen, in welcher wir erst weiter zu suchen haben, die Beweiskraft aber bleibt

logischer Weise ganz allein vorbehalten dem gelungenen Experiment.

Unter diesen Voraussetzungen und unter diesen Vorsichtsmassregeln wenden wir uns nun der näheren Untersuchung zu.

Virchow¹⁾ wies auf den häufigen Zusammenhang äusserer Reize mit der Entstehung von Geschwülsten hin. Auch Waldeyer²⁾ schloss sich dieser Richtung an, indem er sagt: „Dass Carcinome nicht selten auf einfach entzündliche Reize, wie Traumen, entstehen, ist bekannt. Auf traumatische Einwirkungen reagirt immer zunächst das Bindegewebe; später, bei der narbigen Schrumpfung, gewöhnlich erst nach 1—2 Jahren, entwickelt sich das Carcinom.“ Wir wissen ferner, dass Carcinome mitunter sich in Narben entwickeln. Die Richtigkeit dieser Anschauung wurde seither durch verlässliche Beobachtungen vielfach bestätigt. Eine besonders interessante Arbeit in dieser Hinsicht ist die von Löwenthal³⁾, welche durch die ausserordentlich grosse, theils aus der Literatur, theils aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu München zusammengestellte Zahl von Fällen (800) imponirt.

Unter den 800 Fällen waren Carcinome 358 = 44,7 pCt.

Sarcome 316 = 39,5 pCt.

andere Geschwülste 126 = 15,8 pCt.

Wie man sieht, beträgt die Summe der Carcinome und Sarcome, also der

schlechtweg malignen Geschwülste . . 674 = 84,2 pCt.

die Summe aller übrigen Geschwülste . 126 = 15,8 pCt.
der Gesamtfälle.

Aus den Löwenthal'schen Tabellen lassen sich noch weitere hochinteressante Thatsachen erschliessen, doch müssen wir hierzu noch einige Vorbemerkungen machen. Die eigenthümliche Stellung der Sarcome unter den Geschwülsten ist wohl mehr als auffallend. Sie lassen sich nicht gut unter die histioiden Tumoren einreihen, und stimmen in mehrfacher Beziehung mit den Carcinomen überein. Das Bindegewebe findet sich überall

¹⁾ Virchow. Die krankhaften Geschwülste. Berlin. 1863.

²⁾ Waldeyer. a. a. O.

³⁾ Löwenthal, C. a. a. O.

im ganzen Körper, in allen Organen, ja in allen normalen und pathologischen Gebilden desselben. Es ist ja doch das eigentliche Stütz- und Gerüst-Gewebe und schliesslich oft das einzige Gewebe, welches Ersatz für Defecte schafft. Gerade die letztere Eigenschaft ist bei den Verletzungen und der Wundheilung von grosser Bedeutung. Das Granulationsgewebe ist Bindegewebe, das fertige Narbengewebe ist ebenfalls Bindegewebe, nur mit dem einen Unterschiede, dass das Letztere ein kernarmes, fibrilläres Gewebe darstellt, wie wir es überall im Körper sehen, das erstere hingegen ein Kern- und Protoplasma-reicheres Gewebe ist, in welchem sich viele Jugendformen des Bindegewebes vorfinden.

Das Entstehen der Sarcome können wir uns leicht versinnlichen. Eine einfache Ueberlegung sagt uns, dass das Sarcomgewebe histologisch nichts anderes ist, als unfertiges, auf einer niedrigeren Entwicklungs-Stufe stehen gebliebenes Bindegewebe. Stellen wir uns den Körper eines erwachsenen gesunden Menschen vor. Haben wir da irgendwo unfertiges Bindegewebe?¹⁾ Nirgends. Also wo und woraus sollte sich da ein Sarcom entwickeln können? Zur Sarcom-Entwicklung gehört, wie schon angedeutet, das Vorhandensein unfertigen Bindegewebes im Körper. Unfertiges Bindegewebe kommt im Körper nur vor bei folgenden Vorgängen: bei der Wundheilung, einer productiven (specifischen oder nicht specifischen) Entzündung und bei ulcerativen Processen, welch' letztere in der Regel aus Entzündungen hervorgehen und darum füglich nicht selbständig angeführt werden müssen. Mit anderen Worten; es muss ein Neubildungs-Process von Bindegewebe stattfinden, welches die bekannten Entwicklungs-Stadien von der Rundzelle bis zur Fibrille abermals durchläuft, — dann erst ist die unerlässliche Vorbedingung zum Entstehen eines Sarcomes gegeben.

Das in Entwicklung begriffene Bindegewebe kann durch irgend einen schädigenden Einfluss in seinem normalen Wachs-

¹⁾ Wir brauchen wohl nicht besonders zu betonen, dass wir hier den Ausdruck Bindegewebe nur im engsten Sinne dieser Bezeichnung zu verstehen haben, dass also die Abkömmlinge des embryonalen Bindegewebes, deren Entwicklungsgang nicht die bekannte Reihe: Rundzelle, Spindelzelle, Faserzelle, Fibrille bildet, hiervon ausgeschlossen sind.

thum und seiner normalen Ausbildung gestört und behindert werden. Die Folgen einer derartigen Störung sind, — und das ist nicht nur für den menschlichen und auch nicht nur für den thierischen Organismus im Allgemeinen, sondern für jeden aus lebenden Zellen bestehenden Organismus, sowie auch für die einzeln und selbständig lebende Zelle ein biologisches Gesetz, dessen Beweis ganz überflüssig ist, da uns dieses Gesetz von der belebten Natur täglich in so zahllosen Beispielen demonstriert wird, dass wir es schon darum als genetisches Axiom anerkennen müssen — Entartung, Degeneration oder, im allgemeinsten Sinne des Wortes, Abweichung von dem physiologischen Entwicklungs-Typus (Entartungs-Axiom). Diese Entartung besteht bei dem in Neubildung begriffenen Bindegewebe, wie uns die histologischen Bilder lehren, darin, dass die weitere Ausbildung der einzelnen Zellen zu fertigen Fibrillen unterbrochen wird. Die meisten neu producirten Zellen behalten die Rund- oder Spindel-Zellform bei und documentiren den Degenerations-Vorgang weiterhin in äusserst sinnfälliger Weise dadurch, dass sie, anstatt sich weiter zu entwickeln, wie es normaler Weise geschehen sollte, nicht einmal längere Zeit persistiren, wie dies physiologische Organzellen thun, sondern abermals ein Degenerations-Merkmal zeigen, indem sie ausserordentlich rasch regressive Metamorphosen eingehen, welche schliesslich den theilweisen Zerfall der Neubildung nach sich ziehen.

Welcher Art sind nun die schädigenden Einflüsse? Auch das lehrt uns die Beobachtung. Die schädigenden Einflüsse sind Traumen im weitesten Sinne des Wortes. Daran zweifelt ernstlich wohl Niemand, doch über den Mechanismus ihrer Wirkung scheint ziemliche Unklarheit zu herrschen. In allen Arbeiten und Statistiken, welche den Zusammenhang zwischen Trauma und Geschwulstbildung behandeln, wird ein Trauma, das kürzere oder längere Zeit vorausgegangen ist, in Zusammenhang mit der Geschwulstbildung gebracht. Thatsachen in diesen Mittheilungen sind immer nur das Trauma und die Geschwulstbildung, die Art des Zusammenhanges zwischen denselben wird meist nur angedeutet. Wir wollen nun versuchen, diesen Zusammenhang zu analysiren und uns den Mechanismus desselben klar zu machen.

Was geschieht, wenn ein Gewebe durch ein Trauma betroffen wird? Offenbar kommt es, — genügende Energie des Trauma vorausgesetzt —, zu einer Läsion des Gewebes. Diese Läsion besteht in der Zerreiſung von Blut- und Lymphgefäſsen und in der Zertrümmerung von Zellen. Andere Zellen werden zwar nicht direct zertrümmert, aber sie sind so schwer geſchädigt, daſs sie auf nekrobiotiſchem Wege zu Grunde gehen. Was geſchieht nun? Die Erfahrung lehrt uns, daſs faſt immer ein Erſatz geſchaffen wird. Angenommen, der Erſatz iſt geſchaffen worden, was muſste hierzu alles geſchehen? Es muſsten für alle direct und indirect zu Grunde gegangenen Zellen neue Zellen producirt werden; für alle dieſe Thätigkeiten iſt die Neubildung von Zellen nothwendig, und zwar in einem beträchtlich raſcheren Tempo, als für die gewöhnliche phyſiologiſche Regeneration. Die Zellen müſſen demnach, — eine andere Erklärung iſt nicht einmal denkbar —, mit einer bedeutend gröſſeren Wachsthums-Energie oder, um einen geläufigeren Ausdruck zu gebrauchen, Proliferations-Energie¹⁾ ausgerüſtet ſein, d. h. ſie haben nicht nur die Fähigkeit, ſich raſcher zu vermehren, ſondern ſie vermehren ſich thatſächlich raſcher als im normalen Zuſtand, daher wir einen ſolchen Vorgang folgerichtig als productiven Proceſs bezeichnen können. Um ſpättere Miſſverſtändniſſe zu vermeiden, wollen wir gleich jetzt den Unterſchied zwiſchen productivem und regenerativem Proceſs, deſſen Aufſtellung ſich zum Verſtändniſſ des Vorganges als unbedingt nothwendig erwieſen hat, genau präcisiren.

Unter regenerativem Proceſs haben wir uns vorzuſtellen den Wiedererſatz von Zellen, die durch natürliche Abnützung bezw. Ausübung ihrer phyſiologiſchen Functionen zu Grunde gegangen ſind.

Unter productivem Proceſs verſtehen wir die Neubildung von Zellen, deren Zahl und Vermehrungs-

¹⁾ Der Ausdruck Proliferations-Fähigkeit wäre hier unrichtig, denn derſelbe würde nur beſagen, daſs eine Zelle gelegentlich raſcher wachſen und ſich vermehren kann, während im obigen Falle die Zelle vermuthlich durch nervöſe regulatoriſche Einflüſſe (?) raſcher wachſen und ſich vermehren muſs.

Schnelligkeit das physiologische Ersatzbedürfniss¹⁾ weit übertrifft.

Der für unsere Betrachtungen wichtige Unterschied zwischen regenerativem und productivem Process besteht somit darin, dass die beim productiven Prozesse gebildeten Zellen mit ausserordentlich hoher Proliferations-Energie ausgestattet sind. Zu den productiven Processen²⁾ müssen wir nach der gegebenen Definition die Wundheilung, die Entzündung³⁾ und die typischen (benignen) Geschwülste rechnen.

Zur weiteren Analyse gehen wir von dem Entartungs-Axiom aus, welches besagt, dass irgend eine störende Einwirkung auf einen productiven Process eine Abweichung von dem physiologischen Entwicklungs-Typus zur Folge hat. Die häufigste störende Einwirkung ist bekanntlich das Trauma. Der Schlüssel zum Verständniss der malignen Geschwulst-Entwicklung liegt nicht so sehr in einer unbekannten Mit-Ursache, als vielmehr in dem Nachweis eines Trauma, das einen productiven Process betroffen hat. Der umgekehrte Fall: dass ein Trauma einen pro-

¹⁾ Unter einer dem physiologischen Ersatzbedürfniss entsprechenden Zell-neubildung verstehen wir jene in ziemlich engen Grenzen vor sich gehende Neubildung, welche Ersatz schafft nur für die durch natürliche Abnützung zu Grunde gegangenen Zellen.

²⁾ Unter productiven Processen darf man sich keineswegs immer Vorgänge denken, die mit einer augenfälligen Volumen-Zunahme (Schwellung) einhergehen. Es kommt oft genug vor, dass sehr reichliche Zell-neubildungen stattfinden, die aber durch einen viel rascheren Zerfall eine augenfällige Volumen-Zunahme des erkrankten Gewebes nicht zu Stande kommen lassen, z. B. viele ulcerative Prozesse und chronische Entzündungen, bei welchen Neubildung, Zerfall und Resorption oder Elimination der Zerfalls-Producte annähernd gleichen Schritt halten.

³⁾ Von der Entzündung sind hier speciell jene Formen heranzuziehen, welche mit reichlichen Neubildungen von Gewebszellen im Gegensatz zu Exsudatzellen) einhergehen; entzündliche Hyperplasien, productive Entzündungen, entzündliche Neubildungen (Granulome). Wundheilung und Gewebswucherung haben so viele Analogien und Berührungspunkte, dass man sie schon deshalb allein in Beziehung auf das Entartungs-Axiom als gleichwerthig ansehen muss. Die histioiden Tumoren könnte man auch als typische, nicht entzündliche Gewebswucherungen definieren. In Bezug auf das Entartungs-Axiom muss man sie ebenfalls mit der Wundheilung und der entzündlichen Gewebswucherung als gleichwerthig anerkennen.

ductiven Process erzeugt, ist eine Wahrheit, die wir in der belebten Natur so tausendfach beobachten können, dass wir sie ebenfalls als genetisches Axiom anerkennen müssen.

In den folgenden Ausführungen werden die häufigsten und gewöhnlichsten Beobachtungen von der Entwicklung maligner Geschwülste, die uns bis jetzt in ihrem Zusammenhange nicht ganz klar waren, leicht verständlich erscheinen. Das Trauma kann mittelbar oder unmittelbar die Veranlassung zur Geschwulstbildung sein. Mittelbar in dem Falle, wenn das Trauma selbst den productiven Process hervorgerufen hat, unmittelbar, wenn derselbe in Form einer Entzündung (meist einer chronischen) schon vor der Einwirkung des Traumas bestanden hat. Im letzteren Falle handelt es sich gewöhnlich um eine von dem Patienten nicht beachtete, längere Zeit hindurch bestehende Gewebs-Läsion, welche wir uns in Form einer noch nicht ganz vollendeten Wundheilung¹⁾, oder einer chronischen, oder einer subacuten Entzündung, oder endlich eines ulcerativen Processes vorstellen müssen. Wir können die Sache noch weiter vereinfachen und dadurch übersichtlicher machen. Die maligne Geschwulstbildung ist das End-Resultat einer causalen Kette, die wir in einem speciellen Falle folgendermaassen ausdrücken können:

Trauma — productiver Process — Trauma — Geschwulstbildung.

In dieser Kette kommt das Trauma zweimal vor. Das erste Mal als Ursache des productiven Processes, das zweite Mal als Degenerations-Ursache des productiven Processes. Wir haben als Grundlage zum Aufbau der Lehre von der Entstehung der malignen Geschwülste diese einfachste Form der causalen Kette gewählt, da es an ihr weiter nichts zu beweisen giebt, weil sie nur aus zwei genetischen Axiomen besteht. Dass diese einfachste causale Kette auch in Wirklichkeit vorkommt, beweisen jene Krankengeschichten, in welchen erst nach dem zweiten Trauma, das dieselbe Körpergegend betraf, sich die Neubildung entwickelte.

Eines der gewöhnlichsten Beispiele, von welchem man bei entsprechendem Nachforschen täglich ein Dutzend Kranken-

¹⁾ In Form einer noch nicht vollendeten Restitutio ad integrum oder einer noch jungen, zellreichen Narbe oder endlich auch als noch nicht verheilte Wunde (letzteres auch im klinischen Sinne).

geschichten erbringen könnte, das aber keine schlechtweg maligne Neubildung betrifft, ist folgende, die jeder Arzt schon sehr oft gehört haben dürfte:

Es erleidet jemand einen Schlag oder Stoss auf den Nagel einer Zehe, der Nagel geht zu Grunde, es bildet sich ein neuer. Das ist schon an und für sich kein einfacher regenerativer Process, sondern nach unserer Definition ein productiver Process, weil die Zahl und Vermehrungs-Schnelligkeit der neugebildeten Zellen in diesem Falle das physiologische Ersatzbedürfniss weit übertrifft. Während sich der neue Nagel bildet und dünn und zart heranwächst, erleidet der Träger desselben an derselben Stelle einen neuen Insult. Was geschieht nun? Nach dem Entartungs-Axiom muss, wenn der Insult genügend schwer war, eine Abweichung vom physiologischen Entwicklungs-Typus stattfinden. Das geschieht auch. Das Nagelgewebe fängt zu wuchern an, der Nagel wird dick, spröde und unförmlich. Von dem Grunde des Nagels aus wuchern immer neue und dickere Hornzellenlagen nach, so dass man die einzelnen Nachschübe schichtweise oder gar terrassenförmig aufeinander folgen sieht. Es entwickelt sich das, was wir Onychom nennen.

Wir haben die Nagelgeschwulst des Menschen deshalb besprochen, weil diese Geschwulst-Art das für Jedermann am leichtesten zugängliche und am zahlreichsten auffindbare Beispiel ist für die einfachste Form der die Geschwulst-Genese versinnbildlichenden causalen Kette:

Trauma — productiver Process — Trauma — Geschwulst.

Wir können aber auch aus der Löwenthal'schen Zusammenstellung Beispiele für diesen Fall anführen. Ein typischer Fall ist Nr. 630:

Der Kranke (Schlosser) rutschte im April 1886 bei der Arbeit, während er eine Schraubenmutter mit grosser Kraft anzuziehen versuchte, aus und stiess im Falle nach hinten mit dem Becken gegen eine Wand. Im Mai 1886 fiel er in eine mit Steinen gepflasterte Grube und quetschte sich dabei dieselbe Gegend. Im Juni 1886 fühlte er in der Gegend der rechten Spondylosis sacro-iliaca eine Taubenai-grosse Geschwulst. Am 10. Februar 1888 Exstirpation. (Myxosarcoma ossis sacri.) Mehrmalige Recidiv-Operation. Tod am 15. Mai 1890.

Fall No. 349. Eine 47jährige Frau erlitt im 7. Lebensjahre eine Verbrennung des ganzen oberen Rückentheiles. Die von der Verbrennung

herrührende Wunde war erst nach 3 Jahren vernarbt, hinterliess aber eine immer empfindliche, reizbare Stelle. Patientin erhielt vor 4 Monaten einen heftigen Stoss und erlitt vor 14 Tagen eine abermalige Verletzung dieser Stelle, worauf eine stärkere Blutung erfolgte und ein Geschwür sich entwickelte. Carcinom des Rückens. Geschwür mit sprossenden Wucherungen, welche nach Aetzungen nur noch schneller zu wachsen schienen, so dass sie durch Excision beseitigt werden mussten.

Im ersten Falle dürfte es sich augenscheinlich um ein durch das erste Trauma bedingtes, in Organisation begriffenes Blut-extravasat gehandelt haben, in welchem sich bekanntlich reichliche Gefässsprossen und junge Bindegewebszellen vorfinden. Im zweiten Falle scheint es niemals zu einer vollständigen Restitution gekommen zu sein.

Die bei weitem überwiegende Mehrzahl bilden aber jene Fälle, in welchen nur ein Trauma und ebenso jene Fälle, in welchen kein Trauma von den Kranken angegeben, bezw. in ursächliche Beziehung zur Geschwulstbildung gebracht wird. Gerade diese beiden Arten erfordern eine um so genauere Analyse, dafür lassen sie uns auch um so deutlicher einen Einblick in die wahren Verhältnisse gewinnen. Wir werden die beiden letzteren Kategorien einer gesonderten Besprechung unterziehen.

Die Fälle, in denen nur ein Trauma angegeben wird, müssen wir in zwei Unterabtheilungen trennen. In die erste Unterabtheilung gehören jene Fälle, in welchen das Trauma vor sehr langer Zeit stattfand. In solchen Fällen darf man weiterhin nicht nach ausgesprochenen Traumen suchen, sondern muss durch Erforschung der Lebensweise, der Gewohnheiten, des Berufes und auch der ausserberuflichen, sich öfter wiederholenden Beschäftigungen (sportliche Uebungen u. dgl.) Anhaltspunkte für längere Zeit hindurch andauernde geringfügige Traumen zu gewinnen trachten, und die Mühe wird in den seltensten Fällen vergeblich gewesen sein.

Wir greifen abermals zur Löwenthal'schen Sammlung.

Fall No. 347. Ein 47jähr. Bauer wurde vor 26 Jahren von einer Dreschmaschine so erfasst, dass der linke Stiefelabsatz nebst einem Stück von der Innenseite der Fersenkuppe, welche nur noch an einer Weichtheilbrücke an der Fusssohle hängen blieb, weggerissen wurde. Der Weichtheillappen wuchs zum grössten Theil wieder an; nur an der hinteren Seite blieb eine Stelle immer offen. Vor einem Jahre trat Wachsthum des Geschwüres ein. Bei der Exstirpation erwies sich dasselbe als Carcinom.

Fall No. 573. Ein 30jähr. Knecht erhielt im April 1872 von einer Kuh mit dem Horne einen Stoss gegen die rechte Thoraxwand. 5 Monate nach dem Stosse hatte sich auf der rechten Rückenseite eine kindskopfgrosse weiche Geschwulst entwickelt, die von normaler Haut überzogen war. Am 17. März 1873 Tod. Bei der Section fand sich ein Sarcom der Rippen mit Pleura-Metastasen.

Aehnliche Fälle liessen sich noch zahlreiche anführen. In dem ersten Fall haben wir als productiven Process einen Ulcerations-Process und an Stelle des zweiten schweren Trauma die zwar geringeren aber fortgesetzten Insulte durch das Gehen und das Schuhwerk. In dem zweiten Fall haben wir für das zweite (die Entartung des productiven Processes verursachende) Trauma der causalen Kette anscheinend Nichts einzusetzen. Diese Fälle sind sehr häufig und darum einer besonderen Beachtung werth. In diesem Falle ist an Stelle des zweiten Trauma offenbar die schwere Berufsbeschäftigung des Kranken (Bauernknecht) zu setzen, eine Beschäftigung, die ja bekanntermaassen ganz besonders reich an Insulten ist, so dass diese Leute erst ein sehr schweres Trauma als etwas Ungewöhnliches in ihrem Leben betrachten und geringere Insulte oft gar nicht beachten.

In die zweite Unterabtheilung gehören jene Fälle, wo die Geschwulstbildung in directem Anschluss an das Trauma auftritt. Auch hier liegt nur scheinbar eine Ausnahme vom Entartungs-Axiom vor. In Wirklichkeit trifft in diesen Fällen das angegebene Trauma einen schon vorhanden gewesenen, aber nicht beachteten productiven Process. Ein solches Beispiel einer ungemein raschen Geschwulst-Entwicklung bildet u. a. der Fall No. 274 der Löwenthal'schen Sammlung.

Ein 31jähr. Mann mit seit sieben Jahren vergrössertem Hoden¹⁾ erhielt auf denselben einen Hufschlag. Am nächsten Tag weiche Schwellung mit Temperatur-Erhöhung. Nach 14 Tagen war der Hoden Hühnerei-gross, derb, elastisch und unregelmässig. Bei der nach zwei Monaten vorgenommenen Operation erwies sich derselbe als carcinomatös entartet. Fälle dieser Art gehören ebenfalls nicht zu den Seltenheiten.

Es erübrigt noch die Erörterung der letzten Form der zur Beobachtung gelangenden Fälle, nämlich jener, in welchen scheinbar gar kein Trauma nachzuweisen ist. Diese letzteren Fälle

¹⁾ Bei dem seit sieben Jahren vergrösserten Hoden ist offenbar an eine chronische Orchitis zu denken.

sind aber keineswegs principiell, sondern nur graduell von den vorher geschilderten verschieden. In der Minderzahl dieser letzteren Kategorie kann es sich gewiss auch um von den Kranken übersehene pathologische Veränderungen oder Traumen handeln, aber nothwendig ist dies nicht, denn es giebt noch eine andere Erklärung, die in der Mehrzahl dieser Fälle zweifellos zutrifft

Wir haben schon einmal Anlass genommen über diese Fälle zu sprechen¹⁾ und haben damals speciell für die Carcinome des Verdauungs-Tractus den Entwicklungs-Mechanismus ausführlich klar gelegt und insbesondere die Bedeutung der Narbenbildung genauer präcisirt. Da diese Ausführungen weniger bekannt sein dürften, wollen wir sie kurz wiedergeben. Es giebt zahlreiche Einwirkungen der Aussenwelt auf den Körper, welche an sich noch keineswegs den Charakter eines Trauma haben, und welche häufig sogar eine physiologische Function oder einen physiologischen Vorgang darstellen. Wir können diese Einwirkungen als habituelle und, da sie im normal gebauten gesunden Körper keinerlei pathologische Bedeutung haben, auch als minderwerthige Insulte bezeichnen. Hierher gehört z. B. die Passage der Nahrungsstoffe durch den Verdauungscanal und schliesslich auch alle Einwirkungen des täglichen Lebens, der Berufsthätigkeit, gewisser gewohnheitsmässiger Beschäftigungen u. dgl. auf bestimmte Körperteile oder Körpergegenden.

Wir haben damals dargethan, dass die Epitheldecken des Menschen, — obwohl sie selbst Schutzdecken sind —, Schutzapparate besitzen in dem anatomischen Bau des Körpers. Diese Schutzapparate bestehen in den Unterlagen der Epitheldecken²⁾.

Die tiefere Bedeutung und hohe Zweckmässigkeit dieser Einrichtung lässt sich ganz besonders deutlich erkennen, wenn man

¹⁾ Zur Aethiologie der Carcinome des Verdauungstractes. Wien. med. Wochenschrift 1895, No. 40.

²⁾ Man wende ja nicht ein, dass die unter den Epitheldecken liegenden Gewebe andere Functionen haben, denn das ist gerade das am meisten Bewundernswerthe im Bau des menschlichen Körpers, dass die einzelnen Organe und Gewebe, ausser ihrer specifischen Function, auch noch anderen Zwecken dienende Functionen besitzen, welche in einer höchst zweckmässigen Weise in einander greifen.

die verschiedenen Epithel-Arten einer vergleichenden Betrachtung unterzieht sowohl in Bezug auf ihre exponirte Lage gegenüber mechanischen Insulten als auch in Bezug auf die Mächtigkeit ihrer elastischen Unterlage.

Das Deckepithel der äusseren Haut ist den schwersten mechanischen Insulten, und zwar von allen Epithel-Arten am meisten ausgesetzt. Dementsprechend ist es nicht nur an und für sich widerstandsfähiger und weniger leicht vulnerabel, sondern es hat auch im Vergleiche zu den anderen Epithel-Arten die mächtigste elastische Unterlage in Gestalt des Corium, und das Corium ist wieder im Vergleiche zu den Unterlagen der anderen Epithel-Arten von einer weit grösseren Menge elastischer Elemente durchsetzt. Ueberdies tritt auch hier noch die weiche elastische Unterlage des Panniculus adiposus hinzu. Wir haben bei dem Deckepithel die grösste und complicirteste Schutzvorrichtung zur Abschwächung des Effectes auch der schwersten mechanischen Insulte.

Das viel zartere Epithel des Verdauungs-Tractus ist mechanischen Insulten lange nicht in dem Maasse und der Intensität ausgesetzt, wie das Deckepithel. Aus dem Grunde ist auch die elastische Unterlage in Form der Submucosa eine viel geringere. Für die einzelnen Abschnitte des Verdauungs-Tractus lassen sich diese Verhältnisse im Besonderen nachweisen: Je intensiveren Insulten ein Abschnitt des Verdauungs-Tractus vermöge seiner physiologischen Function oder seiner anatomischen Lagerung (relativ unnachgiebige Nachbar-Organen, Fixation durch kurze seröse Häute) ausgesetzt ist, mit einer desto mächtigeren elastischen Unterlage ist seine Epitheldecke ausgestattet. So hat beispielsweise der den verhältnissmässig grössten Insulten ausgesetzte und relativ fixirte Oesophagus eine mächtigere Submucosa, als der sehr geringen Insulten ausgesetzte und normalerweise nach allen Richtungen frei bewegliche Dünndarm.

Das zarteste Epithel ist jenes des Respirations-Tractus, aber es ist den geringsten mechanischen Insulten ausgesetzt. Die elastische Unterlage in Form der Submucosa ist hier weit schwächer, als die der beiden vorgenannten Epithel-Arten. In Folge seiner ausserordentlich zarten Beschaffenheit und seiner geringen Schutz-

vorrichtung zur Abschwächung von Insulten scheint es auf solche auch am empfindlichsten zu reagieren.

Wenn wir die geschilderten Verhältnisse beachten, so ergeben sich daraus folgende Erwägungen: Wird durch irgend eine Ursache eine anatomische Veränderung hervorgerufen, durch welche die Wirkung des geschilderten Schutzapparates abgeschwächt oder ausgeschaltet wird, so erlangen die oben erwähnten habituellen minderwerthigen Insulte plötzlich eine für die Genese der Geschwülste nicht zu unterschätzende Bedeutung. Durch mehr oder weniger vollständige Ausschaltung der Schutzapparate wird der Effect der minderwerthigen Insulte erhöht und dieselben werden in ihrer Wirkung wirklich schwereren Traumen gleichwerthig. Auf diesen erhöhten Insultirungs-Effect reagieren die Epithelien weit empfindlicher, indem nicht nur die durch die Insulte rasch hinfällig gewordenen Zellen durch neue ersetzt werden, sondern die Zellneubildung im Sinne einer Ueber-Compensation viel reichlicher stattfindet, als für den unmittelbaren Zellersatz nothwendig ist. Das Gesetz der Ueber-Compensation finden wir ja bei allen überlasteten aber noch functionsfähigen Organen deutlich ausgesprochen. (Von Ueber-Compensation ist stets nur im histologischen und anatomischen Sinne die Rede, — Hypertrophie —, im functionellen Sinne ist die Ueber-Compensation nur als bereits pathologischer Vorgang denkbar. Zur functionellen Compensation der herabgesetzten Leistung eines geschädigten Organes oder Organsystemes ist eine anatomische Ueber-Compensation nothwendig.) Dieses Gesetz der Ueber-Compensation müssen wir a priori auch für die Epitheldecken fordern, deren mechanische Function der Schutz der tiefer liegenden Gewebe ist.

Die Uebercompensation ist aber ihrem physiologischen Wesen nach ein productiver Process. Derselbe wird von den noch weiterhin fortbestehenden Traumen betroffen, und deshalb entwickelt sich daraus nach dem Entartungs-Axiom eine Geschwulst. Die Ausschaltung des genannten Schutzapparates kann in verschiedener Weise vor sich gehen, entweder durch Narbenbildung, welche eine starre, relativ unnachgiebige Wand zwischen die Epitheldecken und ihre Unterlage einschiebt, oder durch indurative Veränderungen in den Nachbar-Organen, welche die ab-

schwächende Wirkung der elastischen Epithelunterlagen bedeutend beeinträchtigen.

Die Narbe hat eine ganz bestimmte Stellung in der Genese der malignen Geschwülste. Wir müssen zweierlei Narben unterscheiden: die junge, noch unfertige Narbe, welche wenigstens zum Theil noch aus Bindegewebe besteht, und die alte Narbe, welche nur mehr aus derbem, straffem, fibrillärem Gewebe zusammengesetzt ist.

Wird eine noch unfertige Narbe von einem Trauma betroffen, so haben wir den schon erörterten einfachen Fall, dass ein productiver Process durch ein Trauma gestört wird und entartet.

Trifft das Trauma hingegen eine alte Narbe, so liegen die Verhältnisse anders. Es entwickelt sich wieder ein productiver Process, welcher jedoch in seinem physiologischen Ablauf gestört wird, und zwar erstens dadurch, dass das alte Narbengewebe keine oder nur eine sehr geringe Tendenz zur Wiedervereinigung zeigt, zweitens dadurch, dass das alte, straffe Narbengewebe die Vereinigung der Wundränder durch die eigene Retraction sehr erschwert, und drittens endlich ist es sehr wahrscheinlich, dass das straffaserige Narbengewebe in einer Wunde, bezw. in neu entstandenem, stark proliferirendem Gewebe wie ein Fremdkörper wirkt und nur eine sehr geringe Neigung zu einer organischen Vereinigung mit neugebildeten protoplasmareichen, jungen Zellen zeigt. Die Richtigkeit dieser Anschauung wird noch erhärtet durch eine alte, durch reiche Erfahrung gerechtfertigte Gepflogenheit der Chirurgen, in Wunden etwa vorhandenes straffes Narbengewebe zu excidiren, weil dasselbe eine glatte Heilung verhindert.

Im Principe ist die Entwicklungsmechanik der malignen Geschwülste auch bei alten Narben die gleiche. Es entwickelt sich durch das zweite Trauma, welches die Narbe trifft, ein productiver Process, der aber an Stelle des dritten Trauma¹⁾ durch das als Fremdkörper wirkende straffe, alte Narbengewebe in seiner physiologischen Entwicklung zur Entartung gebracht wird.

¹⁾ Das Entartungs-Axiom besagt ja nicht, dass der productive Process gerade durch ein Trauma, sondern nur, dass er durch eine störende Einwirkung überhaupt (in unserem Falle den Fremdkörperreiz der alten Narbe) betroffen werden muss.

Fälle dieser Art finden sich in grosser Auswahl in der Löwenthal'schen Sammlung.

Fall No. 337. Ein 60jähriger Mann acquirirte in seiner Jugend einen Beilhieb auf den Unterschenkel. Mit 59 Jahren erhielt er abermals und zwar auf die alte Narbe einen Beilhieb. Die Wunde verheilte aber nicht mehr, sondern entwickelte sich innerhalb 7 Monate zu einem grossen Ulcus mit callösen Rändern und infiltrirter Umgebung. Bei der Amputation erwies sich dasselbe als carcinomatös.

Fall No. 338. Ein 47jähr. Arbeiter erlitt mit 17 Jahren durch einen heftigen Stoss eine ausgedehnte Quetschung des rechten Unterschenkels. Es entstand ein Geschwür, welches verheilte und eine Narbe zurückliess. Nach mehreren Jahren schlug sich derselbe mit einer Axt in die alte Narbe, welche zum Theil wieder aufbrach und nicht mehr ganz verheilte. Innerhalb eines Jahres entwickelte sich daraus ein grosses Geschwür von 11 cm Länge und 7 cm Breite mit wulstig aufgeworfenen Rändern und eitrigem Grund. Carcinom.

Wir wenden uns jetzt zu den malignen Geschwülsten des Digestions-Tractus. Wir finden auf diesem Gebiete zahlreiche Krankengeschichten, in welchen ein äusseres Trauma nicht erwiesen ist. In der geringeren Zahl dieser Fälle ist es möglich, dass ein äusseres Trauma übersehen wurde, in der grösseren Anzahl dieser Fälle dürfte aber thatsächlich ein äusseres Trauma stattgefunden haben, und wir müssen nachweisen entweder eine Narbenbildung in der Wand des Verdauungs-Tractus oder der nächsten Umgebung, oder einen Entzündungs-, oder einen Ulcerations-Process. Der Nachweis eines bestimmten inneren Trauma¹⁾ ist bei der eigenthümlichen Function des Digestions-Canales sehr schwierig zu erbringen. Hie und da gelingt der Nachweis des Trauma unter besonders günstigen Umständen. So sah Verfasser einen Fall, bei welchem sich an der Uebergangsstelle des Colon descendens in das S. romanum ein etwa 1 qcm grosses spitziges Knochenstück in die Darmwand eingespiesst vorfand. An der Stelle, wo das Knochenstück ursprünglich die Mucosa perforirt hatte, befand sich eine linsengrosse Ulceration. Das Bild war das eines ringförmig stricturirenden Carcinomes mit zahlreichen, bis faustgrossen Metastasen in der Leber. Bei oberflächlicher Untersuchung konnte man denken, dass schon vorher eine narbige

²⁾ Die inneren Traumen (Verschlucken von Knochensplittern und anderen harten Gegenständen) sind bekanntlich sehr häufig und werden gerade deshalb sehr leicht übersehen.

Strictur bestanden hätte, und dass das Knochenstück einfach in der verengten Stelle stecken geblieben sei, in welchem Falle das Anspießen des Knochenstückes an Stelle des zweiten Trauma der causalen Kette einzusetzen wäre. Bei genauerer Untersuchung erweist sich aber die Schleimhaut des Darmes bis auf jene linsengrosse Ulceration vollständig unversehrt, zart und gefaltet. In der Muscularis und unter der Serosa der verengten Stelle finden sich aber überall typische Krebszellnester, so dass die Annahme einer präexistenten Narbenmasse jeder Begründung entbehrt. Demnach scheint in diesem Fall thatsächlich die Anspießung der Darmwand durch das Knochenstück das erste Trauma gewesen zu sein, welches den productiven Process (hier offenbar eine Entzündung) erzeugte, und ferner hat zweifellos das Verbleiben des Knochenstückes an diesem Orte durch seine fortgesetzten Einwirkungen auch an Stelle des zweiten Trauma der causalen Kette die Entartung des productiven Processes bewirkt.

Wir haben noch Beispiele zu erbringen für den Fall einer malignen Geschwulst-Entwicklung, die bedingt ist durch Narbenbildung (Induration überhaupt) in der nächsten Umgebung des Verdauungs-Canales. Auch hierfür giebt es typische Fälle. Verfasser obducirte einen Fall, in welchem die linke Lungenspitze durch zahlreiche Adhäsionen mit der Speiseröhre verlöthet war. Im Oesophagus befand sich an der Verwachsungsstelle eine Silberguldengrosse Perforations-Oeffnung mit $\frac{1}{2}$ cm breitem, wallartig erhabenem, hartem Rande. Die Perforations-Oeffnung führte in eine innerhalb der entzündlichen Adhäsionen gelegene, nach rückwärts bis an die Wirbelkörper reichende Abscessshöhle, welche zwischen Oesophagus und Lunge gelegen war. Von dieser Abscessshöhle führte wieder eine Rabenfederkiel-dicke Perforation in eine über-nussgrosse, unmittelbar unter der Pleura gelegene, von derben schwieligen Wandungen begrenzte Caverne. Sowohl nach der anatomischen Beschaffenheit, als auch nach dem klinischen Verlauf musste man in der Caverne einen älteren Process erblicken, als in dem Speiseröhrenkrebs. Aehnliche Fälle wurden beobachtet von Reinke¹⁾ und Chalybaeus²⁾.

1) Reinke, Fall einer mit einem Oesophagus-Canceroid communicirenden Lungencaverne, die als Divertikel functionirte. Dieses Archiv, Bd. 51.

2) Chalybaeus, Fall von Oesophaguskrebs, in eine Lungencaverne perforirend. Deutsche Klinik, 23.

In unserem Falle war zweifellos die Tuberculose der bei weitem ältere Process, so dass wir zureichenden Grund zu der Annahme haben, dass die in unmittelbarer Nähe der Speiseröhre sich entwickelnde Induration der Cavernenwand den Effect der auf das Schleimhaut-Epithel des Oesophagus einwirkenden, habituellen minderwerthigen Insulte durch Ausschaltung des elastischen Schutzapparates zur Werthigkeit von fortgesetzt einwirkenden Traumen erhöhte, und so einen productiven Process hervorrief, den sie durch ihre weitere, Insult-erhöhende Anwesenheit schliesslich zur Entartung brachte.

Nach dem Entartungs-Axiom muss auch die Umwandlung gutartiger Tumoren durch ein Trauma in maligne Geschwülste möglich sein, und so ist es in der That. Wir greifen wieder zur Löwenthal'schen Sammlung:

Fall No. 329. Ein 28jähr. Mann hatte seit Jahren auf der rechten Tibia einen kleinen blaurothen Tumor (Angiom). Mit 54 Jahren erhielt er über diesen Tumor einen Schlag, nach welchem eine starke Blutung erfolgte. Innerhalb 4 Jahren entwickelte sich daraus eine Wallnuss-grosse, auf dem Knochen verschiebbare, aber mit der Haut verwachsene Geschwulst, die von einer schwarzen Kruste bedeckt, aber schmerzlos war. Bei der Excision erwies sich dieselbe als ein Cancroid¹⁾.

Nachdem wir alle Arten der Entstehung maligner Geschwülste erörtert haben, erübrigt noch die Begründung, warum wir das Carcinom und das Sarcom nicht gesondert besprochen haben. Wir müssen auf Grund unserer Untersuchungen sagen, dass beide Geschwülste hinsichtlich ihrer pathogenetischen Werthigkeit auf gleicher Stufe stehen, und dass es im concreten Falle nur von der anatomischen Oertlichkeit des productiven Processes abhängt, ob sich ein Sarcom oder ein Carcinom entwickelt, mit anderen Worten, dass die eine oder die

¹⁾ Der Fall ist ganz besonders lehrreich. Es kann gewiss eingewendet werden, dass dies nicht als Beispiel der Umwandlung eines benignen Tumors in eine maligne Geschwulst gelten könne, weil die maligne Form eines Angiomes doch kein Cancroid ist, sondern ein Angiosarcom sein müsste, und dieses ist in dem angezogenen Beispiel nicht zur Entwicklung gekommen. Wie wir sehen werden, lässt sich diese anscheinend höchst merkwürdige Thatsache entwicklungsmechanisch auf sehr natürliche Weise erklären, und wir verweisen in dieser Hinsicht ganz besonders auf das im Folgenden klar gelegte Verhältniss zwischen Carcinom und Sarcom.

andere Geschwulstbildung nicht durch eine specifische Ursache, sondern durch eine Zufälligkeit, die Oertlichkeit, bedingt ist.

Die Richtigkeit dieser Behauptung lässt sich statistisch und entwicklungsmechanisch beweisen.

Der statistische Beweis: Die Carcinome entwickeln sich am häufigsten an jenen Körperstellen, wo die den meisten Traumen ausgesetzten Epithelbekleidungen sind.

Von 358 Carcinomen ¹⁾ entfallen auf Gesicht, Mund	
und Nasenhöhle	103
auf die Brust	152
auf die unteren Extremitäten, die nur das Deckepithel	
der Haut besitzen und ausserdem den mächtigsten	
elastischen Schutzapparat haben, nur	26.

Sarcome entwickeln sich am häufigsten an jenen Körperteilen, welche den meisten, tief in das Gewebe reichenden Traumen ausgesetzt sind, den unteren Extremitäten.

Von 316 Sarcomen entfallen auf die unteren Extremitäten	103
auf das Gehirn	54
auf Gesicht, Mund und Nasenhöhle nur	24.

Diese statistischen Tabellen zeigen ausserordentlich klar, dass das Carcinom zu dem Sarcom in einem vicariirenden Verhältniss steht. In der oberen Körperhälfte mit ihren Traumen leicht zugänglichen Epitheldecken überwiegen bei Weitem die Carcinome. In der unteren Körperhälfte, wo die Epithel-Schutzapparate am mächtigsten ausgestattet sind, überwiegen bei Weitem die Sarcome.

Der entwicklungsmechanische Beweis: An den unteren Extremitäten haben wir Epithel und Bindegewebe, und zwar das Epithel nur an der Oberfläche, das Bindegewebe überall in der Tiefe vertheilt und von der Oberfläche ausgeschlossen. Es eignen sich die unteren Extremitäten²⁾ ganz besonders vorzüglich zum

¹⁾ Nach Löwenthal.

²⁾ Die oberen Extremitäten bieten gleich günstige anatomische Verhältnisse, doch sind sie, nach statistischen Angaben zu urtheilen, viel seltener schweren Traumen ausgesetzt, als die unteren Extremitäten.

vergleichenden Studium der Entwicklung dieser beiden Geschwülste, weil diese beiden Gewebearten an keinem anderen Körpertheil örtlich so günstig gegen einander abgegrenzt sind.

Dies illustriren besonders schön einige Fälle aus der Löwenthal'schen Sammlung.

Fall No. 341. Ein 54jähr. Weber erhielt vor 5 Jahren einen Stoss auf das linke Bein, wonach eine Narbe zurückblieb. Nach einigen Jahren schlug er sich mit der Axt in die alte Narbe. Es entwickelte sich ein Carcinom des linken Beines.

Fall No. 345. Ein 52jähr. Restaurateur verletzte sich vor 35 Jahren den rechten Unterschenkel durch einen Beilhieb. Die von der Verletzung zurückbleibende granulirende Fläche heilte nur sehr langsam. Die stark gespannte Narbe platzte und scheuerte sich immer wieder auf, und heilte dann langsam wieder. Vor zwei Jahren stiess sich der Kranke gegen den Unterschenkel, und es bildete sich langsam ein grosses ovales Geschwür mit harten aufgeworfenen Rändern und schmierig belegtem, jauchigem Grunde. In der Mitte des Geschwüres liegt die oberflächlich nekrotische Tibia zu Tage. Mikroskopischer Befund: Hornkrebs.

Fall No. 781. Ein 24jähr. Mann fiel im Sommer 1886 auf das Knie. Vorübergehende Schwellung, aber dauernde Schmerzen. Am 27. Nov. 1887 fiel er neuerdings auf dasselbe Knie. Es traten stärkere Schmerzen auf, so dass Patient nicht mehr gehen konnte. An der oben Epiphyse entwickelte sich ein Tumor. Amputatio femoris am 1. Februar 1888. Mikroskopischer Befund: Riesenzellensarcom.

Die vorstehenden drei Fälle sind typisch, da sie die im gewöhnlichen Leben am häufigsten vorkommenden drei Arten der malignen Geschwulst-Entwicklung demonstrieren.

Im ersten und zweiten Fall sind durch das erste Trauma productive Processe erzeugt worden, welche zum grössten Theil in den Epitheldecken localisirt sind (Narben), daher entwickelt sich in diesen Fällen ein Carcinom.

Im dritten Falle sind sowohl durch das erste Trauma, als auch durch das zweite Trauma productive Processe erzeugt worden, welche aber nicht in den Epitheldecken (keine oberflächliche Narbenbildung), sondern in der Tiefe localisirt waren, deshalb konnte sich in diesem Falle überhaupt kein Carcinom entwickeln, und wenn die Traumen eine maligne Entartung bedingten, so musste es in diesem Falle eine sarcomatöse Neubildung sein. Eine andere Erklärung oder Annahme ist hier nicht einmal denkbar.

Für die einfachen Verhältnisse an den Extremitäten ergibt sich demnach folgendes Gesetz:

An den Extremitäten entarten productive Processe, welche durch ein Trauma betroffen werden, carcinomatös oder sarcomatös, je nachdem dieselben an der Oberfläche¹⁾ oder in der Tiefe localisirt sind.

Dieses Gesetz lässt sich in entsprechender Fassung auch auf alle anderen Theile des menschlichen Körpers übertragen.

Nun kommen wir noch einmal zurück auf den Fall, den wir zur Illustrirung der malignen Entartung einer Geschwulst angeführt haben. In jenem Falle wurde das dicht unter der Haut liegende Angiom von einem Trauma betroffen, doch erlitten gleichzeitig die Epitheldecken ein schweres Trauma, eine Continuitäts-Trennung. Dadurch entwickelte sich in den bis dahin normalen Epitheldecken ein productiver Process (Wundheilung), welcher aber durch die Anwesenheit des Angiomes störend beeinflusst und so zur Entartung gebracht wurde. Der so entstandene Hornkrebs hat dann seinerseits das Angiom zerstört, so dass schliesslich der Hornkrebs als allein existirender Tumor imponirte. Wohl nur auf diese Weise ist die sonst so merkwürdig erscheinende Umwandlung eines Angiomes in einen Hornkrebs zu erklären. Es scheint demnach die Annahme vollständig begründet, dass sich ohne Verletzung der Epitheldecken kein Carcinom, sondern eine sarcomatöse Neubildung entwickelt hätte.

Diese Ergebnisse liefern uns einen werthvollen Fingerzeig für die Genesis der malignen Mischgeschwülste.

Wir wollen nun untersuchen, auf welche Weise sich die Lehre von der malignen Geschwulstbildung in eine allgemein gültige Formel fassen lässt. Zu diesem Zweck greifen wir abermals auf die genetischen Axiome zurück. Das erste derselben

¹⁾ „An der Oberfläche“ ist in diesem Falle gleichbedeutend mit „in den Epitheldecken“. Selbstredend fallen Heterotopien nicht unter dieses Gesetz. Durch Stösse können die Epitheldecken nur schwer verletzt werden. Stösse ziehen z. B. viel häufiger Verletzungen der Musculatur oder des Periostes nach sich. Verbrennungen und Verätzungen betreffen hingegen vorzugsweise die Epitheldecken, deshalb die häufige Carcinom-Entwicklung gerade bei diesen Insultformen.

lautet: Ein Trauma erzeugt in einem normalen, lebenden Gewebe einen productiven Process. In dem Falle ist unter productivem Process nur die Wundheilung verstanden. Substituiren wir die Wundheilung durch den Inbegriff aller productiven Processe, bei welchen Gewebszellen neu gebildet werden (Wundheilung, Entzündung, Ulceration, Hyperplasie, histioide Geschwülste und Adenome), so müssen wir auch den Begriff Trauma substituiren durch den allgemeineren Begriff einer schädigenden Einwirkung. Nach diesen erweiterten Substitutionen lautet das genetische Axiom folgendermaassen:

Schädigende Einwirkungen rufen in normalen Körpergeweben productive Processe hervor.

Unter schädigenden Einwirkungen haben wir solche Einwirkungen zu verstehen, deren Intensität das physiologische Maass übertrefft, oder präciser definirt, deren Intensität die Toleranz-Grenze der Zellen¹⁾ überschreitet. Wir können uns nunmehr noch präciser ausdrücken, indem wir sagen:

Normale Körpergewebe reagiren auf Einwirkungen, welche die Toleranz-Grenze ihrer Zellen überschreiten, durch einen productiven Process. (I. genetisches Axiom.)

¹⁾ Jede lebende Körperzelle ist empfänglich für gewisse Intensitätsgrade von äusseren (physikalischen und chemischen) Einwirkungen, in einer Breite, welche von der Reizschwelle bis zur Toleranz-Grenze reicht. Jene Einwirkungen, auf welche eine Zelle noch nicht reagirt, liegen unter der Reizschwelle, jene hingegen, auf welche die Zelle nicht mehr reagirt, also abstirbt, liegen über der Toleranz-Grenze dieser Zelle. Den Spielraum zwischen Reizschwelle und Toleranz-Grenze kann man sinngemäss als Toleranz-Breite bezeichnen. Um eine Neubildung von Zellen, deren Zahl und Vermehrungs-Schnelligkeit das physiologische Ersatzbedürfniss weit übertrifft, i. e. einen productiven Process hervorzurufen, müssen unbedingt äussere Einwirkungen vorausgegangen sein, welche die Toleranz-Grenze der Zellen überschritten, also Zellen getödtet, und so einen Ersatz durch Zellneubildung nothwendig gemacht haben.

Äussere Einwirkungen, welche innerhalb der Toleranz-Grenze der Zellen liegen, können die Zellen zum Wachstum und zur Vermehrung innerhalb der Grenzen des physiologischen Ersatzbedürfnisses anregen. So müssen wir uns den einfachen regenerativen Process vorstellen. Auch hier verfügt der Organismus über eine Art Selbstregulirung. Betrachten wir beispielsweise die

Hierzu ist noch eine Erläuterung nothwendig. Zu den normalen Körpergeweben müssen unbedingt auch die verirrten Keime (Remak) oder die Gewebs-Heterotopien gerechnet werden, denn dieselben bestehen wenigstens nach unseren bisherigen Erfahrungen nicht aus embryonalen Zellen im Sinne Cohnheim's, sondern es sind vollständig ausgebildete Gewebe, die sich nur an einem ungewöhnlichen Ort vorfinden. Sie sind also den anderen an normalen Standorten zur Entwicklung gelangten Körpergeweben genetisch vollkommen gleichwerthig. Die Oertlichkeit ist auch hier, so wie bei dem geschilderten Verhältniss zwischen Carcinom und Sarcom, eine für die Pathogenese bedeutungslose Zufälligkeit.

Wir haben noch ein anderes Axiom angeführt: In Entwicklung (Neubildung) begriffenes Bindegewebe kann durch schädigende Einwirkungen in seinem physiologischen Entwicklungstypus gestört, i. e. zur Entartung gebracht werden. Wir können hier das in Neubildung begriffene Bindegewebe durch Zellneubildungen normaler Körpergewebe überhaupt, also durch den Begriff des productiven Processes substituiren. Wir können demnach sagen: Productive Prozesse können durch schädigende Einwirkungen zur Entartung gebracht werden, oder analog dem ersten Axiom gefasst:

Epitheldecken der äusseren Haut. Dieselben haben eine gewisse Mächtigkeit. Die äussersten Zelllagen sterben allmählich ab und werden abgestossen. Was ist die Folge davon? Die Epitheldecke, bezw. deren äussere Schutzlage (die verhornten Zellen) wird dünner; der Effect der äusseren Einwirkungen auf die nunmehr weniger geschützten Matrixzellen wird dadurch grösser und regt dieselben zu rascherem Wachsthum und rascherer Vermehrung an. Die Folge hiervon ist, dass die Schutzlage verhornter Zellen wieder mächtiger wird und den Effect der äusseren Einwirkungen auf die Matrixzellen wieder abschwächt, wodurch das Wachsthum und die Vermehrungsschnelligkeit derselben wieder sinkt u. s. w.

Für die Erzeugung eines regenerativen Processes genügt das natürliche Absterben der Zellen, für die Erzeugung eines productiven Processes hingegen ist das gewaltsame (also vorzeitige) Absterben, Zertrümmerung oder Zersetzung des Zellprotoplasma oder Kernes durch äussere Einwirkungen anscheinend eine unerlässliche Vorbedingung.

Productive Processe reagiren auf Einwirkungen, welche die Toleranz-Grenze ihrer Zellen überschreiten, durch Steigerung (Potenzirung) der Vermehrungsschnelligkeit und Hinfälligkeit der Zell-Individuen und wenn diese Steigerung unbegrenzt fortgesetzt wird, durch Entartung. (II. Genetisches Axiom.)

Wie lange diese Steigerung fortgesetzt werden muss, hängt eben von dem sehr verschiedenen Zustand der betreffenden Zellen ab.

In den genetischen Axiomen heisst es ihrer Zellen. Das hat seine besondere Bedeutung. Es soll dadurch ausgedrückt werden, dass die normalen Gewebszellen und die Zellen eines productiven Processes physiologisch nicht gleichwerthig sind, ja nicht sein können, denn bei den productiven Processen findet nicht nur ein rascheres Wachstum und eine raschere Vermehrung, sondern auch ein rascherer Zerfall der Zellen statt. Die Entwicklung der Zelle ist schneller und das Leben des Zell-Individuums kürzer, die Zelle ist also hinfälliger, es muss daher bei ihr die Toleranz-Grenze bedeutend tiefer liegen, als bei den entsprechenden normalen Gewebszellen. Aeusserer Einwirkungen von gleicher Intensität müssen daher viel leichter und häufiger productive Processe zur Entartung bringen, als sie an normalen Körpergeweben productive Processe erzeugen können. Diese Beobachtung stimmt auch mit den klinischen Erfahrungen überein.

Das Höher- oder Tieferliegen der Toleranz-Grenze ist unter sonst gleichen Umständen bedingt durch den Functions-Zustand der Nerven, welche jenes Körpergebiet versorgen. Daraus leitet sich zugleich ein Beweis für die Richtigkeit der Behauptung ab, dass äussere Einwirkungen, also auch Traumen, niemals maligne Geschwülste erzeugen können, wenn sie nicht 1) productive Processe betreffen und 2) Regionen betreffen, in welchen die sensiblen (trophischen?) Nerven ihre physiologischen Functionen bewahrt haben. Wir müssen uns das in der Weise vorstellen, dass fixe, normale¹⁾ Körperzellen irgend welcher Art nicht die

¹⁾ Im Gegensatz zu den entarteten Zellen eines productiven Processes, i. e. Geschwulstzellen.

Fähigkeit besitzen, sich selbständig zu regeneriren und zu vermehren¹⁾. Es geschieht dies alles durch Vermittlung des centralen oder sympathischen Nervensystemes. Die Impulse der äusseren Einwirkungen werden den Centren des cerebros spinalen oder den Ganglien des sympathischen Systemes zugeleitet, und von dort erst werden die regenerativen oder productiven Vorgänge ausgelöst. Aus diesem Grunde sehen wir bei gewissen Sensibilitäts-Störungen Traumen keine productiven Processe auslösen. Auf dieselbe Ursache müssten wir es zurückführen, dass jene Formen von *Mal perforant du pied* und *Decubitus*, welche nicht die geringsten Reactionen zeigen, auch durch Vermittlung von schweren Traumen niemals zur Entartung gelangen. Dies rührt offenbar daher, dass gewisse Nervenbahnen nicht mehr functioniren. Weil diese Formen gar keine Reactionen zeigen, dürfen sie nach unserer Definition auch nicht zu den productiven Processen gezählt werden, sondern sie stellen nekrobiotische Veränderungen dar, welche zu den regressiven Metamorphosen gerechnet werden müssen. Es kommt aber vor, dass sich Nervenbahnen regeneriren, beziehungsweise wieder functionsfähig werden. Auf diesen Umstand sind jene Formen des *Mal perforant du pied* zurückzuführen, bei welchen sich oft erst nach langen vollständig reactionslosen Perioden eine maligne Entartung entwickelt.

Nach der Billroth'schen Annahme soll eine Geschwulst-Diathese existiren. Billroth stützte seine Theorie hauptsächlich auf die Beobachtung, dass in bestimmten Familien Geschwülste besonders häufig auftreten. Er hält diese Erscheinung für eine Erblichkeit und gründete darauf seine Theorie von der erblichen Geschwulst-Diathese. Völlig unerklärt bleibt aber nach dieser Theorie das Ausbleiben von Geschwulst-Recidiven nach gelungenen Operationen, man müsste denn logischer Weise annehmen, dass eine Operation im Stande sei, eine spezifische Geschwulst-Diathese zu beseitigen. Eine spezifische Geschwulst-

¹⁾ Eine Ausnahme hiervon machen foetale Körperzellen. Auf einen fremden Organismus implantirte Zellen eines geborenen Körpers vermehren sich nur eine Zeit lang in beschränktem Maasse, um dann stets der Resorption anheimzufallen. (Versuche von Cohnheim, Maas, Leopold u. a.)

Diathese könnte man nur für jene Geschwulstformen gelten lassen, bei welchen häufig ein multiples primäres Auftreten beobachtet wird, wie z. B. bei den multiplen Hautfibromen. Bei diesen wird ein Wiederauftreten durch eine Operation auch thatsächlich nicht verhindert.

Wie ist die Erbllichkeit zu erklären? Wir greifen auf unsere früheren Ausführungen zurück. Die Toleranz-Grenze ist eine Eigenschaft der Zelle; und als solche muss sie erblich sein. Die Toleranz-Grenzen der Zellen sind nicht bei allen Menschen gleich. Bei den einen sind sie sehr hoch, das sind jene Menschen, welche nach den herrschenden medicinischen Vorstellungen zu Neubildungen nicht disponirt sind. Bei anderen sind die Toleranz-Grenzen abnorm niedrig, das sind jene Individuen und Familien, bei welchen auffallend häufig Neubildungen beobachtet werden. Zellen können sich aber veränderten Verhältnissen, also auch verstärkten äusseren Einwirkungen anpassen. Der Begriff der Anpassung schliesst schon in sich, dass die Gewöhnung an die veränderten Verhältnisse eine sehr langsame sein muss, um einen Erfolg zu haben. Da wir von Zellen überhaupt sprechen, so können wir auch selbstständig lebende Zellen als einfache Beispiele heranziehen, z. B. Bacterienzellen. So gelang es Dieudonné¹⁾ den Milzbrand-Bacillus durch langsame Gewöhnung bei so hohen und niederen Temperaturen zu züchten, bei denen er unter gewöhnlichen Umständen nicht mehr wächst. Um auch vom menschlichen Organismus ein Beispiel anzuführen, brauchen wir uns nur zu erinnern an den Schleimhautüberzug der Prolapse: Das Schleimhaut-Epithel nimmt durch langsame Gewöhnung einen Epidermis-artigen Charakter an.

Aus diesen Erfahrungen ergibt sich, dass die lebende Zelle Eigenschaften besitzt, welche durch langsame Gewöhnung modificirt werden können. Man muss desshalb logischer Weise annehmen, dass auch die oben besprochene Eigenschaft, die Toleranz-Grenze der Zelle, durch Angewöhnung modificirt werden kann. Das Beispiel vom Prolapse zeigt uns, dass wir die Toleranz-Grenze erhöhen können. Wir können aber auch die Reizschwelle der Zelle herabsetzen und zwar ziemlich tief, z. B. bei Thieren durch Uebung und Verbindungen von Individuen,

¹⁾ Centralblatt f. Bacteriologie und Parasitenkunde, XVI, S. 965.

welche tiefe Reizschwellen an specifischen Zellen (Geruchzellen) besitzen. Wir müssen uns auch die Geruchsempfindung allerdings als specifische Einwirkung auf specifische Zellen vorstellen. Thiere, welche einen sehr feinen Geruchssinn haben, besitzen eben Geruchszellen mit sehr tiefer Reizschwelle. Freilich ist diese künstliche Vergrößerung oder Verkleinerung der Toleranz-Breite oder diese Verschiebung der Reizschwelle und der Toleranz-Grenze nach auf- oder abwärts in vielen Fällen nur sehr langsam von Generation zu Generation möglich, aber sie ist ausführbar, das steht ausser Frage.

Die Möglichkeit einer Verschiebung der Toleranz-Grenzen müssen wir in analoger Weise auch für alle anderen lebenden Zellen, also auch für die Zellen der verschiedenen Körpergewebe annehmen.

Eine specifische, erbliche Geschwulst-Diathese im Sinne Billroth's erscheint sonach für eine kleine, eng umschriebene Gruppe von Geschwülsten zulässig, für die Mehrzahl derselben ist sie jedoch von der Hand zu weisen. Erblisch ist in diesen Fällen nur die niedere Toleranz-Grenze als Eigenschaft der Körperzellen, eine Eigenschaft, die aber keineswegs ausschliesslich bei der Geschwulstbildung, sondern auch bei zahlreichen anderen pathologischen Vorgängen (Infectionen) eine sehr wichtige Rolle spielt. Diese theoretische Schlussfolgerung deckt sich vollkommen mit den klinischen Erfahrungen. Cooke¹⁾ hat darauf hingewiesen, dass zwischen Carcinom und Tuberculose ein innigerer Zusammenhang bestehe, als man gemeinhin annimmt. Er fand, dass Kinder, welche von Eltern stammten, die mit einer krebsigen Affection behaftet waren, fast stets tuberculös wurden. Uebrigens weisen auch neuere Arbeiten²⁾ darauf hin, dass Tuberculose und Carcinom oft denselben Or-

¹⁾ Cooke, W., Relations of cancer and phthisis. Med. Times and Gaz., 1867, May 18.

²⁾ Le Goupils, Coincidence et rapports de la tuberculose et du cancer. Thèse, Paris, 1882. — Löb, Combination von Krebs und Tuberculose. Inaug.-Diss., München, 1889. — Zenker, Zwei Fälle von Krebs und Tuberculose im gleichen Organ. Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 47. — Friedländer, Cancroid in einer Lungencaverne. Fortschritte der Medicin, 1885, No. 10. — Baumgarten, Ueber ein Kehlkopf-Carcinom, combinirt mit den histologischen Erscheinungen der Tuberculose,

ganismus befallen, und zwar in der Weise, dass beide Erkrankungen sich an demselben Standort entwickeln. In der von Lubarsch¹⁾ angeführten Tabelle waren unter 569 Krebsfällen 117 mit Tuberculose combinirt. Das kann uns nach dem oben Gesagten nicht Wunder nehmen, da eine niedere Toleranz-Grenze der Körperzellen eine erhöhte Empfänglichkeit für viele, unter einander oft sehr verschiedene, (aber keineswegs für alle) krankhafte Processe in sich schliesst.

Wie verhält es sich nun mit der im vorgeschrittenen Alter erhöhten Disposition zur carcinomatösen Entartung?

Und warum besteht in demselben Alter eine so geringe Neigung zur Sarcombildung?

Thiersch²⁾ führt die Häufigkeit der Carcinome im Alter darauf zurück, dass das Bindegewebe früher an Lebens-Energie abnehme, als das Epithel. Waldeyer³⁾ tritt dieser Ansicht entgegen, indem er an die Atrophie vieler Drüsen in den späteren Lebensjahren erinnert und auf die im Alter so häufigen indurativen Bindegewebs-Wucherungen hinweist. In Wirklichkeit liegt jedoch keine Nöthigung dazu vor, eine überwiegende Wachsthum-Energie des Epithels oder des Bindegewebes im Alter anzunehmen. Wir können mit viel mehr Recht behaupten, dass die Lebens-Energie dieser beiden Gewebs-Arten auch im Alter sich so ziemlich das Gleichgewicht hält. Der Grund für das Ueberwiegen der carcinomatösen Neubildungen liegt wohl in sehr natürlichen

Arbeiten aus dem Pathologischen Institut zu Tübingen, Bd. 2. — Clement, Ueber seltenere Arten der Combination von Krebs und Tuberculose. Dieses Archiv, 139. — Crone, Ein Tuberkel-Carcinom des Kehlkopfes. Arbeiten aus dem Patholog. Institut zu Tübingen, Bd. 2. — Cordua, Krebsig-tuberculöses Geschwür des Oesophagus. Arbeiten aus dem Pathologischen Institut zu Göttingen, 1893. — Ribbert, Carcinom und Tuberculose. Münch. med. Wochenschr., 1894, No. 17. — Reincke und Chalibäus, a. a. O. — Warthin, The coexistence of carcinoma and tuberculosis of the mammary gland. Amer. Journ. of med. Sc. 118, 1. p., 25. July 1899.

¹⁾ Lubarsch, O., Ueber den primären Krebs des Heum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose. Dieses Archiv, Bd. 111.

²⁾ Thiersch, Der Epithelialkrebs u. s. w. Leipzig, 1865.

³⁾ Waldeyer, a. a. O.

Verhältnissen. Wir nehmen wieder die Löwenthal'sche Sammlung zu Hilfe und finden, dass Carcinome häufig nach leichteren oberflächlichen Traumen, in besonders auffallender Weise aber nach Quetschungen und Verbrennungen auftreten, während Sarcome viel häufiger nach schwereren, in die Tiefe wirkenden Traumen, Stürzen und Stössen, aus grösseren Höhen herabfallenden schweren Gegenständen, Tragen und Heben schwerer Lasten, kurz, nach Traumen sich entwickeln, welchen ältere Leute sich bekanntlich viel seltener aussetzen, als jüngere Personen. Wenn sich aber alte Leute trotzdem schweren Traumen aussetzen, so entwickeln sich auch bei sehr alten Leuten Sarcome, z. B.

Fall No. 725. Ein 70jähriger Oberlehrer wollte über einen Bach gehen, glitt jedoch aus, so dass er sich nur mit den Händen an einem Ast halten konnte und mit dem linken Bein in das Wasser gerieth. Acht Tage nach dem Sturz traten heftige Schmerzen im linken Oberschenkel auf, und Patient bemerkte an der betreffenden Stelle eine schmerzhaft Anschwellung, die rasch zunahm. Etwa drei Wochen nach dem Sturz hatte sich in der Mitte des linken Oberschenkels eine derbe Geschwulst entwickelt, die exstirpirt wurde. Mikroskopischer Befund: Spindel- und Riesenzellensarcom. Nach 14 Tagen Recidiv. Drei Monate nach dem Sturz Exitus.

Fall No. 655. Ein 66jähriger Landarbeiter erlitt im November 1882 ein Trauma durch den Fall eines Astes auf die linke Schulter. Nach drei Monaten bohnergrosser Knollen in der linken Fossa supraclavicularis. Nach weiteren zwei Monaten rapides Wachsthum. Apfelgrosser harter Tumor mit höckeriger Oberfläche. Im Mai 1883 Exstirpation. Lymphosarcom. Zwölf Tage nach der Operation Exitus.

Warum sind die malignen Geschwülste im höheren Alter häufiger? Mit zunehmendem Alter nehmen nicht nur die Organ-Functionen ab, sondern es werden auch die Zellen hinfälliger, ihre Toleranz-Grenze wird offenbar niedriger. Das vierzigste Lebensjahr ist es ja, um welches herum bei dem weiblichen Geschlechte die senile Involution des Geschlechtsapparates stattfindet, das vierzigste Lebensjahr ist es doch, um welches herum sich auch bei vielen Männern der praemature Marasmus einstellt. Bedarf es da noch eines weiteren Beweises? Die physiologischen Zellfunctionen sind im Abnehmen begriffen. Wenn sich in diesen Jahren im Körper productive Processe vorfinden, so liegt es doch auf der Hand, dass die neugebildeten Zellen derselben schon in Anbetracht ihrer weit weniger dem physiologischen

Typus entsprechenden Wachstums-Tendenzen ausserordentlich viel leichter zur Entartung gebracht werden können, als in den jüngeren Jahren. Vom phylogenetischen Standpunkte aus hört der Lebenszweck des Individuums auf, sobald es seine Propagations-Fähigkeit verloren hat; nach dem (natürlichen) Verluste der Zeugungsfähigkeit hat das Leben des Individuums für die Gattung keinen Zweck mehr, deshalb sinken die physiologischen Zellfunctionen, deshalb sinkt die Toleranz-Grenze der normalen Körperzellen, und in weit höherem Grade noch die der Zellen eines productiven Processes, und darum kommt es im höheren Alter so leicht zu einer malignen Degeneration productiver Processe.

Nachdem wir als Entstehungsursache der malignen Geschwülste im Allgemeinen den Einfluss schädigender Einwirkungen auf productive Processe und als speciellen Fall den Einfluss des Trauma (im engeren Sinne) erkannt haben, und für die maligne Geschwulstbildung die allgemein gültige Formel:

Productiver Process — schädigende Einwirkung — Geschwulstbildung,

und für einen Theil dieser Fälle die enger gefasste Formel:

Productiver Process — Trauma — Geschwulstbildung

an der Hand der beiden genetischen Axiome gefunden haben, wollen wir noch die wichtigsten Anschauungen verschiedener Forscher über die maligne Geschwulstbildung kurz skizziren.

Virchow¹⁾ legt ein grosses Gewicht auf die örtliche Disposition. Zu derselben rechnet er die directe hereditäre Uebertragung (congenitale Neubildungen, Naevi), dann Stellen, welche vorher der Sitz einer wirklichen Erkrankung des Individuums gewesen sind (Narben), Stellen, an welchen sich Folgezustände entzündlicher Erkrankungen vorfinden (Hyperplasien der Schleimhäute, Exostosen, Warzen, Elephantiasis u. s. w.), endlich Stellen, welche durch ihre Function häufigen Insulten oder Störungen ausgesetzt sind (Orificien und andere Prädispositions-Stellen). Er verweist auch auf die retinirten Hoden. Er betont aber, dass diese Wirkung (Neigung zur Geschwulstbildung) um so stärker hervortreten muss, wenn zugleich der allgemeine Zustand des Körpers ein ungünstiger

¹⁾ Virchow, Die krankhaften Geschwülste. Berlin, 1863.

ist, was er als allgemeine Prädisposition bezeichnet. Traumen (grobmechanische Insulte) stellt Virchow hinsichtlich ihrer Dignität für die Geschwulstgenese in dieselbe Reihe, wie die einfach entzündlichen Erkrankungen.

Waldeyer¹⁾ folgte in so fern den Virchow'schen Anschauungen, indem er im Speciellen auf die Bedeutung chronisch-entzündlicher Zustände und kleiner Ulcerationsheerde für die Krebs-Entwicklung aufmerksam macht. Nach seiner Anschauung solle man beim primären Krebs nicht von einer Krebsgeschwulst, sondern von einer krebsigen Degeneration des betreffenden Organes sprechen.

Nach Cohnheim²⁾ besteht die örtliche Disposition in einem Fehler der embryonalen Anlage. Das Trauma sei nur in so fern von Bedeutung, als es embryonale Zellen zum Wachsthum anregen oder eine gutartige Neubildung in eine bösartige umwandeln kann.

Leopold³⁾ sagt: Traumen, wie Entzündungen, gesteigerte Blutzufuhr, wie Schwächung des Organismus, dürften ohne eine präexistirende Geschwulst Anlage nicht im Stande sein, eine ächte Geschwulst hervorzurufen; sie sind nur Gelegenheits-Ursachen, nur accidentelle Momente, welche für die Wachsthum-Beförderung einer Geschwulst gewiss der grössten Beachtung werth sind.

Maas⁴⁾ sagt, man müsse annehmen, dass das Trauma von der Norm abweichende Zellen getroffen haben muss.

Ackermann⁵⁾ hält an einer localen Prädisposition fest, welche für sich allein ebenso wenig einen Tumor zu entwickeln vermag, wie der als zweite Bedingung hierzu erforderliche Reiz.

Nach Barwell⁶⁾ findet unter dem Einfluss des Trauma, anstatt der gewöhnlichen Reaction, eine excessive krankhafte

¹⁾ Waldeyer, Die Entwicklung der Carcinome. Dieses Archiv, Bd. 55.

²⁾ Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Berlin, 1877.

³⁾ Leopold, a. a. O.

⁴⁾ Maas, H., Zur Aetiologie der Geschwülste. Berlin. klin. Wochenschr., 1880, No. 47.

⁵⁾ Ackermann, Die Histogenese und Histologie der Sarcome. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, No. 233 u. 234.

⁶⁾ Barwell, R., On acute traumatic Malignancy. Brit. med. Journ., 1882, 11. Febr.

Hyperplasie zelliger Elemente statt, welche zur Entstehung maligner Geschwülste führt.

Wie wir sehen, sind fast alle Forscher darüber einig, dass das Trauma in der Aetiologie der malignen Geschwülste eine Rolle spielt; alle aber betonen, dass das Trauma vermuthlich nur Gelegenheits- oder Mit-Ursache sei, und dass noch andere Vorbedingungen vorhanden sein müssten. Diese anderen Vorbedingungen sieht Maas mit Recht in von der Norm abweichenden Zellen, Ackermann in einer localen Prädisposition.

Die einzelnen Theile der von uns geschilderten Pathogenese der malignen Geschwülste bieten seit Virchow's Darstellung nichts Neues mehr. Das von uns neu Gebrachte besteht nur darin, dass wir auf Grund unserer analytischen Untersuchungen längst bekannte und als unleugbar erwiesene That-sachen in ein fast mit zwingender Nothwendigkeit sich von selbst ergebendes, entwicklungsmechanisches System eingeordnet haben, und im Besonderen in der Erkennung der wichtigen Thatsache, dass die Pathogenese der malignen Geschwülste nicht ein Zusammenhang von concurrirenden Ursachen und simultaner Folgewirkung, sondern eine causale Kette ist von der Form:

Productiver Process — Irritation — Neoplasma.

Unter Irritation sind hier verstanden alle störenden äusseren Einwirkungen. Bakterielle Einwirkungen gehören nur in so fern hierher, als die Bakterien Stoffe erzeugen, welche wohl vorwiegend im chemischen Sinne irritirend auf Gewebszellen einwirken, sonst fallen die bakteriellen Einwirkungen, insofern sie eine Entzündung mit Neubildung fixer Gewebezellen (Granulome und chronische Entzündungen überhaupt) hervorrufen, unter die productiven Processe. Dass die Irritanten eine die Toleranz-Grenze der Zellen überschreitende Intensität besitzen müssen, wurde oben ausführlich auseinandergesetzt. Je rascher die Proliferation der Zellen, und je kürzer das Leben der Zellindividuen, desto geringere Irritanten genügen, um eine maligne Degeneration herbeizuführen. Daraus erhellt, dass es kein absolutes Maass für die zur Erzeugung eines Neoplasma erforderliche Höhe eines

Irritantes oder Insultes geben kann. Ein Trauma oder ein Reiz, der in einem Falle genügt, um eine maligne Entartung der Zellen zu veranlassen, kann in einem anderen Falle ganz ohne jede üble Folge bleiben, ein Verhalten, das mit den klinischen Erfahrungen völlig übereinstimmt.

Das in erster Linie Maassgebende für die richtige Beurtheilung dieser Verhältnisse ist der jeweilige Zustand der Zellen, die von dem Trauma oder Irritant betroffen werden, und dieser Zustand ist nicht abhängig von irgend einem unbekannten X, sondern er ist die natürliche Folge von Vorgängen, die uns klinisch und anatomisch zum grössten Theile gut bekannt sind.

Für die Genese der gutartigen Tumoren müssen wir, — so lange uns zur Erklärung keine besser fundirte Hypothese zur Verfügung steht —, die Cohnheim'sche Lehre als die am besten begründete anerkennen, und dies um so mehr, als die tatsächliche Möglichkeit eines solchen Vorganges durch die experimentellen Versuche Leopold's¹⁾ ausser allen Zweifel gestellt ist. Nach Zahn²⁾, welcher einige Beispiele irritativer Entstehung von Geschwülsten vorbringt, soll es eine alte Regel sein, dass immer und überall, wo zwei durch gleich gewissenhafte Forscher vertretene Parteien einander entgegengesetzte Meinungen verfechten, jede derselben bis zu einem gewissen Grade Recht hat, und dass jede nur mit ihrer Ausschliesslichkeit im Unrecht ist. Wenn das eine alte Regel ist, so scheint sie sich abermals zu bestätigen. Die Behauptung Leopold's, dass die erste Anlage einer ächten Geschwulst nur auf embryonalen Keimen beruhen kann, ist, wenn er alle (benignen und malignen) Geschwülste damit meint, entschieden zu weit gefasst.

Für die maligne Degeneration, i. e. die Genese der malignen Geschwülste überhaupt, ist die Präexistenz embryonaler Keime völlig belanglos, denn es können sowohl embryonale Keime, als auch normale Gewebetypen maligne entarten, wenn sie in einen productiven Process übergeführt werden, und dieser letztere durch

¹⁾ Leopold, a. a. O.

²⁾ Zahn, W., Beiträge zur Aetiologie des Epithelialkrebses; Beiträge zur Histiogenese des Carcinomes. Dies Archiv, Bd. 115.

schädigende Einwirkungen (Irritanten) in seinem Ablauf gestört wird.

Wie verhält es sich mit den angeborenen malignen Geschwülsten? Sind sie nicht ein schlagender Beweis, dass auch für die malignen Tumoren die Cohnheim'sche Hypothese zutrifft? Die Antwort ergibt sich nach unseren Ausführungen von selbst. Man müsste a priori annehmen, dass maligne Geschwülste auch angeboren sein könnten, selbst wenn derartige Fälle nicht bekannt wären¹⁾, weil ja auch die Foeten bei ihrem intra-uterinen Dasein nicht nur von Traumen, sondern, was weit wichtiger ist, von den mannigfachsten productiven Processen befallen werden. Die Casuistik der foetalen Entzündungen ist ja so reichhaltig, dass es müssig wäre, darauf noch besonders hinzuweisen.

Die angeborenen Geschwülste können daher als beweiskräftiges Argument nicht gelten, weder für die embryonale, noch für die irritative Theorie der Geschwulstbildung.

II.

Versuchen wir es nun, in der angedeuteten Weise den Beweis von der Richtigkeit dieser Deductionen durch das Experiment zu erbringen, und zwar speciell für das Carcinom.

Wir wissen, dass die Schädigungen productive Prozesse betreffen müssen, um eine Geschwulst zu erzeugen. Demnach müssen wir zur künstlichen Hervorrufung eines Hautcarcinoms in den Epithelien vor Allem einen productiven Process erzeugen, auf welchen wir dann weiterhin Irritanten einwirken lassen, um die neugebildeten, wenig widerstandsfähigen Epithelien zur Entartung, d. h. zu einem atypischen Wachsthum zu bringen.

Eine Reihe von Forschern hat bereits die experimentelle Darstellung von Geschwülsten versucht.

Durch die Versuche van Dooremal's²⁾, Goldzieher's³⁾

¹⁾ Zusammenstellungen insbesondere bei Duzan, J., *Du Cancer chez les enfants*. Thèse de Paris, 1875, und Ahlfeld, F., *Zur Casuistik der congenitalen Neoplasmen*. Archiv f. Gyn., Bd. XII.

²⁾ Van Dooremal, Gräfe's Archiv, Bd. 19, Abth. 3, No. 12.

³⁾ Goldzieher, Archiv f. exper. Pathol., II, S. 387.

und Schweninger's¹⁾ wurde festgestellt, dass lebensfähige Gewebe jeglicher Art auf andere Thiere überpflanzt werden können, und unter Umständen auch weiterwachsen und sich vergrößern können.

Cohnheim und Maas²⁾, welche künstliche Embolien durch Einführung von kleinen Periost-Läppchen in die Gefässbahn erzeugten, sahen in Präparaten vom 15. und 16. Tage nach der Embolie neugebildete Knochenlamellen im Embolus, die aber nach einem Monat oder längerer Zeit stets vollständig der Resorption anheimfielen.

Leopold³⁾ hielt sich etwas strenger an die Cohnheim'sche Hypothese und implantirte foetalen Knorpel mit Erfolg. Bei Implantirungen von foetalem Knorpel konnte Leopold eine etwa 300fache Volums-Zunahme durch Fortwachsen in einem fremden Organismus constatiren. Knorpel geborener Thiere blieb bei Implantirungen stets stationär, oder er schrumpfte oder er wurde endlich ganz resorbirt. Es muss aber bemerkt werden, dass es sich hier stets um eine dem physiologischen Typus entsprechende Neubildung, also gutartige Hyperplasien handelte, gleich wie in den Versuchen von Goldzieher und Schweninger.

Zahn erzielte mit foetalen Knorpel- und Knochen-Implantationen zwar sehr günstige⁴⁾, mit den übrigen normalen und pathologischen Geweben jedoch immer nur negative Resultate⁵⁾. Trotz aller Bemühungen und Implantationen von pathologischen Geweben gelang es ihm niemals, die Bedingungen zu erforschen, unter welchen wirklich atypische Gewebswucherungen, Geschwülste, sich bilden.

¹⁾ Schweninger, Zeitschr. f. Biologie, XI, S. 341.

²⁾ Cohnheim, J. und Maas, H., Zur Theorie der Geschwulst-Metastasen. Dieses Archiv, Bd. 70.

³⁾ Leopold, G., Experimentelle Untersuchungen über die Aetiologie der Geschwülste. Dieses Archiv, Bd. 85.

⁴⁾ Zahn, W., Sur les sorts des tissus implantés dans l'organisme. Comptes rendus et mémoires, Genève, 1878, p. 658.

⁵⁾ Zahn, W., Ueber das Schicksal der in den Organismus implantirten Gewebe. Dieses Archiv, Bd. 95.

Die Epithel-Enkatarrhaphien Kaufmann's¹⁾ mit Hahnenkämmen und Hühnerbärten beweisen, dass Versenkung des Epithels in die Tiefe, so dass es allseitig von Bindegewebe umschlossen ist, nicht genügt, um eine atypische Wucherung hervorzurufen. Das versenkte Epithel schliesst sich zusammen, und es entstehen Atherombälge, aber keine Carcinome.

In neuester Zeit wurden Versuche zur künstlichen Erzeugung von Geschwülsten unternommen von A. Birch-Hirschfeld und Garten²⁾, welche fein zerzupftes Gewebe junger Embryonen in die Leber erwachsener Thiere (Ziegen, Kaninchen, Hühner, Salamander, Frösche) injicirten und dadurch geschwulstartige Neubildungen von Knorpelgewebe in der Leber und den Lungen der Versuchsthiere erzeugten. Die Versuche gelangen besonders dann, wenn die Leber des Versuchsthieres durch wiederholte Wärme-Einwirkungen in einen Reizzustand versetzt wurde. Das Wachsthum dieser Geschwülste war jedoch ein vorübergehendes, denn nach Wochen oder Monaten kam es schliesslich immer zur Abkapselung, Verkalkung oder Aufsaugung.

Waldeyer³⁾ sagt bei der Schilderung des primären Krebses, man trifft das Verhalten der Sache viel richtiger, wenn man beim primären Krebs nicht von einer primären Krebsgeschwulst, sondern von einer krebsigen Degeneration des betreffenden Organes spricht. Er hält auch für einen sehr wichtigen Punkt in der Aetiologie des Krebses das Auftreten von Veränderungen, die ganz an entzündliche Vorgänge erinnern, in dem bindegewebigen Stroma der Organe, in welchen sich das Carcinom entwickelt.

Bei der mikroskopischen Durchmusterung sehr vieler Carcinom-Präparate stösst man in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle unwillkürlich auf Befunde, die sich verschiedenen Beobachtern schon wiederholt aufgedrängt haben, nemlich entzündliche

¹⁾ Kaufmann, E., Ueber Enkatarrhaphie von Epithel. Dieses Archiv, Bd. 97.

²⁾ Birch-Hirschfeld, Arthur und Garten, Siegfried, Ueber das Verhalten implantirter embryonaler Zellen im erwachsenen Thierkörper. Beiträge zur pathol. Anatomie und allgem. Pathologie, 26, 1, S. 132, 1899.

³⁾ Waldeyer, a. a. O.

Vorgänge im Bindegewebe. Diese allein reichen aber nicht aus zur Erzeugung eines Hautkrebses. Wenn man ohne vorgefasste Meinung die Epithellage beginnender Carcinome einer ebenso genauen Durchsicht unterzieht, so ist man in der Lage, auch an den einzelnen Zellen Merkmale zu finden, welche einem normalen Verhalten nicht entsprechen. Es sind dies nicht nur die assymetrischen Karyokinesen, welchen Hansemann¹⁾ eine besondere Bedeutung beizulegen geneigt ist, sondern noch andere Eigenthümlichkeiten, die Hauser²⁾ als spezifische krebsige Entartung des Epithels bezeichnet. Er zählt hierher beim Cylinder-epithel-Carcinom den Verlust der physiologischen Function, die Umwandlung in mehrschichtiges, polymorphes Epithel, die veränderten Grössenverhältnisse der Zelle und des Kernes, die Erhöhung des Chromatin-Gehaltes und das sehr reichliche Auftreten hyperchromatischer, assymetrischer und multipolarer Kerntheilungs-Figuren.

Ob die von Hauser beschriebenen Merkmale einer specifischen krebsigen Entartung der Epithelien sich wirklich nur beim Carcinom vorfinden, ist für den vorliegenden Zweck gleichgiltig; niemand wird jedoch leugnen können, dass diese Merkmale der sichtbare Ausdruck einer Erkrankung der Epithelzellen sind. Bei den Hautkrebsen äussert sich die krankhafte Veränderung der Epithelien auch noch durch eine Schwellung, blasenartige Auftreibung vieler (nicht aller) Epithelzellen, Vacuolen-Bildungen in den Zellen und wenn man die Epithellage als Ganzes betrachtet, in einer übermässigen Hornzellen-Bildung, Hyperkeratose.

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich von selbst der Schluss, dass zur Carcinom-Entwicklung nicht nur eine entzündliche Veränderung des subepithelialen Bindegewebes, sondern auch eine krankhafte Veränderung des Epithels erforderlich ist. Auf diesen letzteren Umstand wurde im Allgemeinen bisher zu wenig Gewicht gelegt, und doch wäre es nach unseren Versuchen vorläufig nicht möglich, ohne Berücksichtigung desselben künstlich ein Carcinom zu erzeugen. Versuche darüber, ob

¹⁾ Hansemann, D., Ueber assymetrische Zelltheilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. Dieses Archiv, Bd. 119.

²⁾ Hauser, C., Zur Histogenese des Krebses. Dieses Archiv, Bd. 138.

durch krankhafte Veränderungen des Epithels allein, ohne entzündliche Veränderungen des subepithelialen Bindegewebes eine atypische Epithel-Wucherung erzielt werden kann, haben bis jetzt noch kein positives Resultat ergeben. Ebensowenig konnte durch entzündliche Veränderungen des unter der Haut gelegenen Bindegewebes (durch Injection reizender Flüssigkeiten, subcutane Quetschungen u. s. w.) ohne Epithel-Erkrankung eine atypische Wucherung des letzteren hervorgerufen werden. Es könnte beinahe als selbstverständlich vorausgesetzt werden, dass ich mich auch bemühte durch Traumen Hautkrebse zu erzeugen. Die Thiere überstehen aber Traumen sehr gut, und die Heilungs-Processse verlaufen sehr rasch, so dass man Mühe hat eine traumatische Entzündung durch längere Zeit zu unterhalten. Ich begann eine neue Versuchsreihe und führte, um ohne besondere Qualen für die Thiere einen länger dauernden Entzündungs-Process zu unterhalten, Fäden dicht unter dem Epithel durch die Haut. Auch diese Versuchsreihe wurde von einem Verhängniss ereilt. Die Thiere starben an — Tetanus. Injectionen antiseptischer reizender Flüssigkeiten erzeugten stets entzündliche Erweichungen, die wohl durch Secundär-Infectionen veriterten, von atypischen Epithel-Wucherungen war aber keine Spur zu sehen.

Als alle diese Versuche gänzlich erfolglos blieben, entschloss ich mich noch, einen letzten Versuch zu machen mit den bekannten Krebs-Erregern Paraffin¹⁾ Theer, Russ und Tabakssaft²⁾. Die letzte Veranlassung hierzu gab ein mir gerade zu dieser Zeit zur Obduction gekommener Fall, in welchem sich ein Cancroid entwickelt hatte auf einer alten Schussnarbe, die sehr reichlich eingeeheilte Holzkohlenpulver-Partikelchen enthielt. In meinen Versuchen wurden nur Meerschweinchen verwendet. Wiederholte Paraffin-Einreibungen hatten anscheinend eine erhöhte Empfindlichkeit doch vorläufig keine Krebs-Entwicklung zur Folge.

Versuche, durch andauernde Irritantie Carcinome künstlich zu erzeugen, wurden auch schon ausgeführt, so

¹⁾ Volkmann, R. Beiträge zur Chirurgie. Leipzig 1875.

²⁾ Tillmanns, Ueber Theer-, Russ- und Tabakkrebs. Deutsche Zeitschrift f. Chir. 1880. Bd. 13.

inbesondere von Hanau¹⁾. Hanau bepinselte Monate lang das Scrotum weisser Ratten mit Mischungen von Theer (Pix. liquida, Gastheer und aus Halle bezogenem Braunkohlentheer). Er konnte jedoch nur schuppende Ekzeme und Schrunden erzeugen, die mikroskopisch Hyperkeratose und Perlkugel-ähnliche Massen in leeren Haarbälgen, sowie geringe Infiltration des Corium erkennen liessen. Auch ähnliche an Hunden (Haut, Vulva, Brustwarze, Mamma ruhend und secernirend) angestellte Versuche blieben resultatlos.

Der Hauptgrund, warum die Hanau'schen Experimental-Versuche kein Resultat ergaben, ist wohl darin gelegen, dass Hanau die als Krebs-Erreger bekannten chemischen Irritanten auf normales Körpergewebe einwirken liess. Nach den von uns im ersten Theile dieser Arbeit dargelegten, aus Erfahrungs-Thatsachen abgeleiteten Theorie durfte man bei derartig angelegten Versuchen von vornherein kein positives Resultat erwarten, denn eine unerlässliche Vorbedingung zur Entwicklung maligner Geschwülste ist das Vorhandensein von productiven Processen in dem vom Irritante oder Insulte betroffenen Gewebe. In nicht allzu ferner Zeit werden sich die empirisch erschlossenen biologischen Gesetze, die wir im ersten Theil dieser Arbeit als genetische Axiome bezeichnet haben, zweifellos zur allgemeinen Anerkennung durchgerungen haben, und damit wird erst das richtige Verständniss für die in gewöhnlicher oder ungewöhnlicher Weise abgelaufenen Heilungs-Processen und Geschwulstbildungen angebahnt sein. Die Hanau'schen Versuche haben die natürlichen Vorgänge bei der Entstehung der Geschwülste zu wenig berücksichtigt und mussten deshalb negativ ausfallen.

Wenn man die Krebs-Entwicklung durch ein Trauma bewerkstelligen will, so muss man sich vor Augen halten, dass das Trauma oder der Reiz überhaupt, um Erfolg zu haben, einen productiven Vorgang betreffen muss. Nach meiner an anderer Stelle ausführlich gegebenen Erklärung besteht das Wesen der malignen Entartung lediglich darin, dass durch schädigende Einwirkungen (physikalischer oder chemischer Natur) bereits vorhandene productive Processen (Wundheilung, Entzündung u. s. w.)

¹⁾ Hanau, Sitzungsber. d. Ges. d. Aerzte in Zürich vom 9. März 1889.

nicht in normaler Weise ablaufen können. Die zum Ersatz nothwendige Zell-Neubildung geht immer rascher vor sich, und zugleich werden die einzelnen Zellindividuen immer hinfalliger. Je rascher die Proliferation der Zellen und je kürzer das Leben der Zellindividuen, desto günstiger sind die Verhältnisse für ein Abweichen vom physiologischen Wachsthum-Typus i. e. für eine maligne Entartung.

Die einfachste und kürzeste Methode, die Entwicklung eines Hautkrebses zu versuchen ist folgende:

Man entferne die Haare am Rücken des Thieres an einer Stelle, die das Thier nicht berühren kann, am besten hinter den Schulterblättern. Es genügt, wenn man die Haare durch Abbrennen mit einem glühenden Draht oder auch durch ganz kurzes Schneiden mit einer Scheere entfernt. Sodann hebt man eine Hautfalte auf und quetscht mit einer Zange eine etwa Pfennigstück-grosse Stelle derart, dass sie auf nekrobiotischem Wege zu Grunde geht. Hierauf überlässt man das Thier sich selbst. Am dritten Tage findet man entweder einen Substanzverlust oder einen Schorf. Im letzteren Falle reisst man den Schorf mit einer Pincette ab und reibt die gewöhnlich schon granulirende Wundstelle mit einem in warm gesättigter (etwa bei 50 ° C.) Xylol-Paraffinlösung getränkten Wattebausch ein. Nach weiteren drei Tagen hat sich eine sehr starke Infiltration unter und um die Wundstelle entwickelt. Man überlässt das Thier abermals sich selbst und untersucht nur in Intervallen von drei zu drei Tagen, ob die Infiltration etwas nachgelassen habe. Sollte dies der Fall sein, so nimmt man nach Entfernung der Borke eine neuerliche Einreibung mit Xylol-Paraffin vor. Dieses Verfahren setzt man durch etwa acht bis zwölf Wochen fort.

Hat man ein Thier so behandelt, so bemerkt man je nach den Umständen in sechs bis zehn Wochen, dass die Umgebung des Substanz-Verlustes merklich prominent wird und dass die obersten Epidermisschichten sich mit den Haaren ablösen. Wenn sie noch nicht abgelöst sind, kann man sie mit einer Pincette unschwer in grossen Fetzen abziehen. Der Rand des Substanzverlustes zeigt sich dann als blassrothe oder blassviolette Fläche, an welcher man in weitem Umkreis eine sanft hügelige Con-

figuration, in unmittelbarer Nähe des Geschwüres jedoch, wenn nicht mit freiem Auge, so gewiss bei Lupen-Vergrößerung eine deutliche Gyrus-artige Anordnung wahrnehmen kann. Die einzelnen Gyri sind mehr oder weniger prominent und durch deutliche Einsenkungen geschieden.

Für die Beurtheilung, ob man hoffen kann, schon atypische Epithelwucherungen in den mikroskopischen Präparaten anzutreffen, giebt es einen sehr verlässlichen Anhaltspunkt. Man sieht an der haarlosen Haut des Meerschweinchens sehr deutlich die Mündungen der Haarbälge. Fehlen diese Mündungen an einer Stelle und wird dieselbe von einer kugelig vorgewölbten glatten, glänzenden Erhabenheit überdeckt, so darf man sicher sein, in diesem Theil atypische Epithel-Wucherungen anzutreffen.

Als Elemente der atypischen Epithelwucherung trifft man bei diesen in toto verdickten Epitheldecken an:

1. Epithel-Wucherungen in Form warzenförmiger Erhabenheiten.
2. Abnorm reichlich entwickelte Hornzellen-Schichten (Hyperkeratose).
3. In Zusammenhang mit dem Oberflächen-Epithel stehende, enorm in die Breite und Tiefe gewucherte, aus verödeten Haarbälgen hervorgegangene Epithelzapfen.
4. Enorm in die Tiefe gewucherte Epithelzapfen, deren Abstammung von Haarbälgen sich nicht mehr feststellen lässt, welche gegen die Tiefe zu Fortsätze zeigen. Die Enden dieser Fortsätze erweitern sich nach abwärts zu fächerartig und gehen ohne wahrnehmbare Grenzen in die Proliferations-Zone des Bindegewebes über.
5. Einzelne aus Haarbälgen entstandene breite Papillen, welche nicht in eine abgerundete Spitze endigen, sondern in fächerartig nach unten verbreitertem, aufgefasertem Zustand sich in die Proliferations-Zone des Bindegewebes verlieren.
6. Epithel-Nester, deren Durchmesser das ein bis fünffache der normalen Epidermis-Dicke beträgt.

7. In die Tiefe gewucherte Papillen, welche mit einer kolbigen Anschwellung endigen, die eine Epithelperle enthält.
8. Epithel-Nester, welche typische Cancroidperlen mit concentrisch geschichteter centraler Hornmasse enthalten.
9. Epithelperlen mit verhorntem Centrum, die anscheinend ganz selbstständig in der Proliferations-Zone des Bindegewebes liegen.
10. Concentrische Anordnung der Epithelzellen ohne centrale Hornmasse an vielen Stellen, auch in den oberen Zellenlagen und in Theilen der Epitheldecke, die noch keine übermässige Verdickung aufweisen.
11. Vascularisation des Epithels.
12. Aus durch Wucherung solide gewordenen Haarbälgen hervorsprossende Tochterzapfen. (Taf. V, Fig. 2 und 4.)

Ausserdem findet man sehr zahlreiche Kerntheilungen, Vergrösserungen und Vacuolen-Bildungen der Epithelien und noch mannigfache Veränderungen in der Tiefe, welche auf die Entzündung im Bindegewebe und auf die Organisation der von dem Trauma herrührenden Blutextravasate zu beziehen sind.

Die histologischen Bilder dieser künstlich erzeugten Epithel-Wucherung unterscheiden sich durch Nichts von denen, welche Ribbert¹⁾ als beginnende Hautcarcinome abbildet. Vor Allem imponiren die Perlen-Bildungen, die enorm vergrösserten, solid gewordenen Haarbälge, aus welchen wiederum Tochterzapfen hervowachsen, und die vielen blasig aufgetriebenen und von Vacuolen durchsetzten Epithelzellen, sowie die zellige Infiltration des subepithelialen Bindegewebes.

Wenn wir speciell die Genese des Carcinoms im Auge behalten, so finden wir, dass es ganz bestimmte Formen von Degenerationen sind, welche dem Carcinome vorangehen, und die wir dementsprechend künstlich erzeugen müssen, und zwar ist

¹⁾ Ribbert, dieses Archiv. Bd. 135.

dies insbesondere die Coagulations-Nekrose. Alle Veränderungen, die mit Coagulations-Nekrose einhergehen, sind ganz besonders disponirt für die Carcinom-Entwicklung. Erfahrungsgemäss sind dies: Verbrennungen, Verätzungen und tuberculöse Veränderungen.

Wir werden demnach an geeigneten Thieren productive Processe in den Hautdecken künstlich hervorrufen müssen, die mit Coagulations-Nekrose einhergehen, und werden weiter nicht nur die Abheilung dieser Processe hintanhalten müssen, sondern ausserdem noch durch Substanzen, welche erfahrungsgemäss häufig Krebs-Entwicklung nach sich ziehen (Paraffin, Theer, Russ, Tabaksaft) wiederholt irritirend einwirken müssen. Eine andere Methode wird vielleicht darin bestehen können, dass wir ausgebildete Verbrennungs- oder Verätzungs-Narben neuerdings zerstören.

Bei Versuchen, die in dieser Weise angeordnet werden, ist begründete Aussicht vorhanden, auf experimentellem Wege atypische Epithel-Wucherungen zu erhalten, deren Identität mit wirklichem Krebs der klinische Verlauf zu bezeugen haben wird¹⁾.

Man wird von vorne herein niemals erwarten dürfen, bei allen Thieren ein positives Resultat zu erhalten, weil nur Thiere, deren Zellen niedere Toleranzgrenzen besitzen, hierzu geeignet sind. So werden z. B. Thiere, die selbst krank sind oder von kranken Mutterthieren abstammen, in höheren Procentsätzen positive Resultate ergeben, wie gesunde Thiere.

III.

Die mikroskopische Untersuchung der künstlich erzeugten Epithel-Wucherungen ergab vielfach ganz eigenartige Bilder, so dass eine nähere Beschreibung derselben wünschenswerth erscheint.

¹⁾ Die Identität des klinischen Verlaufes ist eine Forderung, die sich wahrscheinlich beim Thier ebensowenig erfüllen lassen wird, wie die Identität anderer Erkrankungen, z. B. der Diphtherie, der Cholera, der Gonnorrhoe sich beim Thiere herstellen lässt. Die Thiere werden zwar krank, aber der Verlauf der Krankheit ist ein ganz anderer, wie beim Menschen. Man darf nicht übersehen, dass pflanzenfressende

Vor allem fällt es auf, dass sich unter den verdickten Epitheldecken stellenweise grosse Hämorrhagien vorfinden, welche gewissermaassen eine Scheidewand zwischen den oberflächlichen Epitheldecken und dem darunter liegenden Bindegewebe bilden. Man sieht vielfach verödete Haarbälge, Papillen und Epithelzapfen, welche offenbar aus Haarbälgen hervorgegangen sind, theilweise durch den Bluterguss gedehnt, ganz ähnlich wie dies Ribbert¹⁾ für die kleinzellige Infiltration beschreibt, theils vollständig durchrissen, Schweissdrüsen-Ausführungsgänge, die man sonst geschlängelt verlaufen sieht, erblickt man gerade gestreckt. Die durch die Blutmassen in die Tiefe gezogenen oder verlagerten Epithelzapfen wachsen weiter und verfallen, nach ihrem Kernreichthum zu schliessen, in eine lebhaftere Proliferation. In dem Bluterguss beginnt Organisation einzutreten. Lange schmale Zellen werden allenthalben sichtbar und bilden netzförmige, Zwiebelschalen-artige und cavernöse Formationen. Die mitten in das in lebhafter Wucherung begriffene Bindegewebe verlagerten Haarbälge und Epithelzapfen werden von dem jungen sprossenden Bindegewebe anscheinend gleich Fremkörpern umwachsen, durchwachsen und in einzelne Nester zersprengt. In jedem dieser von Bindegewebe umschnürten Nester wuchern die Epithelien weiter.

Auch an den Epitheldecken spielen sich bemerkenswerthe Vorgänge ab. Die oberflächlichsten Epithellagen zeigen die mannigfachsten Degenerations-Erscheinungen. Die Zellen schwellen zu riesigen Dimensionen, bis auf das Zehnfache ihres normalen Volumens an. Das weitere Schicksal der Epithelien ist ein sehr verschiedenes. Die einen gehen zu Grunde, ihr Protoplasma tingirt sich schwächer, es bilden sich in demselben Vacuolen, und das Protoplasma legt sich in Form eines Halbmondes an die angrenzenden Theile. Der Kern bleibt in diesen Halbmonden noch längere Zeit bestehen. Bei der allgemeinen Schwellung der oberen Epithellagen nähern sich die einzelnen Zellen mehr oder weniger der Kugelform. Ein eigenthümliches Gepräge er-

Thiere im Allgemeinen, und die in Rede stehende Thierart im Speciellen von Natur aus keine besondere Disposition für maligne Epithelgeschwülste besitzen.

¹⁾ Ribbert, a. a. O.

hält dieser Vorgang dadurch, dass gleichzeitig auch die Inter-cellularbrücken anschwellen, und daraus resultiren verschiedene charakteristische Bilder. An einzelnen Stellen sieht man in den oberflächlichen Epithellagen rundliche Lücken, in welchen sich entweder nichts mehr, oder Kernfragmente oder halbmondförmig geschrumpfte Zellen vorfinden. An anderen Stellen, insbesondere an den Kuppen der warzenförmigen Erhabenheiten, sieht man oft nur mehr das gequollene Inter-cellulargerüst und an Stelle der zu Grunde gegangenen Epithelzellen grosse rundliche Lücken, die entweder leer, oder von grossen Mengen multinucleärer Leukocyten durchsetzt sind.

Anders gestalten sich die Vorgänge in den unteren Epithellagen. Hier überwiegen bei weitem die progressiven Metamorphosen. Man sieht sehr reichliche Mitosen, darunter auch viele assymetrische. Das Epithel verliert seine deutliche Abgrenzung gegen die Tiefe. An Stelle der normaler Weise sich besonders stark tingirenden, pallisadenförmig angeordneten Zellen der basalen Grenzreihe findet man unregelmässige, zackige Contouren, welche dadurch bedingt sind, dass auch am basalen Epithelsaum Zellen zu Grunde gegangen sind, an deren Stelle sich nunmehr rundliche, von multinucleären Leukocyten oder rothen Blutkörperchen ausgefüllte Lücken der noch erhaltenen, hier gleichfalls etwas gequollenen Inter-cellularsubstanz vorfinden. An wieder anderen Stellen endlich ist auch die Inter-cellularsubstanz der basalen Epithelien zu Grunde gegangen, und die Epithelzellen ragen frei zwischen die rothen Blutkörperchen oder an anderen Orten zwischen die Rundzellen hinein. Bei diesen Vorgängen reichen oft Ketten von zwei bis fünf Epithelzellen ganz frei in die unterhalb gelegene Blutmasse hinein, so dass der Leib dieser Zellen förmlich von Blut umspült wird. Andererseits findet man wieder Hämorrhagien, welche, — wie sich an Serienschnitten nachweisen lässt —, die Epitheldecke in senkrechter Richtung durchbrechen und sich dann parallel zur Oberfläche des Epithels in Form von Blutcanälen fortsetzen, die einen kreisrunden Querschnitt besitzen und zum Theil von einer Lage dünner, platter Zellen ausgekleidet sind.

Eine andere Art von Gefäss-Anordnungen besteht darin, dass neugebildete, von einer einfachen Endothellage gebildete Gefässe

bis zu dem basalen Epithelsaum hinaufziehen und sich dann unmittelbar an denselben anlegen.

Von den subepithelialen Haemorrhagien aus kommt es zu merkwürdigen Formationen dadurch, dass die Haemorrhagien stellenweise den basalen Epithelsaum sprengen und die rothen Blutkörperchen in einfacher Reihe zwischen die Epithelzellen hineingepresst oder gelagert werden, wodurch Bilder entstehen, die an die Anordnung der Lebercapillaren erinnern. An solchen Stellen, die sich durch, — man könnte sagen —, Pseudo-Vascularisation auszeichnen, befinden sich stets die unteren Epithellagen in lebhafter Wucherung. Bemerkenswerth ist es, dass man nirgends Zerfall der in das Epithel gelangten Blutkörperchen nachweisen kann. Die grösseren Bluträume und Canäle im Epithel scheinen vielmehr endothelartige Auskleidungen zu erhalten, und es ist sehr wahrscheinlich, dass dieselben entweder aus eingewuchertem Bindegewebe oder aus der aufgequollenen Intercellularsubstanz hervorgehen. Eine endgiltige Beantwortung werden erst die an einer grösseren Reihe von künstlich erzeugten Epithelwucherungen gemachten Wahrnehmungen vermögen.

Um eine Vascularisation nach dem normalen histologischen Typus scheint es sich hier niemals zu handeln, sondern vielmehr um eine hämorrhagische Infiltration des Epithels oder eine Pseudo-Vascularisation. Es erscheint aber gerechtfertigt, auch von einer Vascularisation des Epithels zu sprechen, da die auf eine solche pathologische Weise entstandenen Blutcanäle nicht zu Grunde gehen, sondern persistiren und mit dem aus dem Stratum subcutaneum hervorgehenden neugebildeten Gefässen in Verbindung zu treten scheinen. Diese Pseudo-Vascularisation giebt möglicherweise den Anstoss zur Wucherung des Epithels. Man findet nicht nur unmittelbar an den Epithelmassen sehr zahlreiche neugebildete Blutgefässe, sondern man sieht auch in den unteren Epithellagen Formationen, die bei schwacher Vergrösserung aussehen wie Blutgefässe, die im Epithel verlaufen. Bei stärkerer Vergrösserung zeigt sich jedoch, dass dies nur mit Blutkörperchen angefüllte Canäle sind, die von concentrisch gelagerten und abgeplatteten Epithelien begrenzt werden.

Eine besondere Rolle spielt auch die zellige Infiltration. Dass eine zellige Infiltration vom Stratum subcutaneum aus in

das Epithel gelangt, oder dass, eingeleitet durch eine subepitheliale zellige Infiltration, ein Durcheinanderwachsen von Epithel und Bindegewebe im Sinne Ribbert's stattfindet, liess sich zwar auch constatieren, doch ist bei den künstlich erzeugten Epithel-Wucherungen der gewöhnlichste Vorgang folgender: Beim ersten Insult entsteht eine subepitheliale Hämorrhagie, der darüber liegende Theil geht in Folge des Insultes auf nekrobiotischem Wege zu Grunde. Es findet überall sehr reichliche Zellneubildung statt. Wenn in diesem Stadium das Gewebe ein neuer Insult trifft, so bricht die Hämorrhagie durch, die Epitheldecke ist unterbrochen, und es entwickelt sich ein traumatisches Geschwür. Wird dieses Geschwür von wiederholten neuerlichen Insulten betroffen, so kommt es erstens zu einer auffallenden Degeneration des fortwährend neugebildeten Epithels, und zweitens zu einer zelligen Infiltration des Geschwürsgrundes. Vom Geschwürsgrunde aus verbreitet sich die zellige Infiltration gegen die epithelialen Ränder und dringt in dieselben ein. Am ausgedehntesten ist die zellige Infiltration immer in den oberen, von regressiven Metamorphosen befallenen Epithellagen, doch findet man auch genug Stellen, an welchen besonders die mittleren Zellenlagen am stärksten infiltrirt erscheinen. An diesen Stellen erscheinen die Epitheldecken mächtig verdickt.

Was die Folgen der hämorrhagischen Infiltration des Epithels betrifft, so scheinen dieselben sehr verschieden zu sein je nach dem Zustand des Epithels, und hierin liegt ein gewiss sehr bedeutungsvoller Umstand für die Genesis der malignen Degeneration. Normales Epithel wird durch hämorrhagische Infiltration nicht in Wucherung gerathen, sondern die Hämorrhagien werden, soweit sie nicht der Resorption anheimfallen, in mannigfachen Formen mit dem Wachsthum des Epithels an die Oberfläche befördert und schliesslich mit den oberflächlichsten Lagen abgestossen, also einfach eliminirt. Anders jedoch im erkrankten, durch fortwährende Irritanten in einem Zustande der Ueberproduction und des rascheren Zerfalles befindlichen Epithel. Hier treten die regressiven Metamorphosen und die Resorptions-Vorgänge wesentlich zurück. Das alles genügt aber noch nicht, um eine maligne Entartung, i. e. atypische Wucherung auszulösen. Vielmehr ist noch ein zweiter Umstand

von hoher Bedeutung. Das Experiment weist in ganz unzweideutiger Weise darauf hin, dass der Zustand der Ueberproduction (Uebercompensation) und des rascheren Zerfalles im Epithel (d. i. der Zustand einer grösseren Hinfälligkeit der Zellindividuen) so lange fortdauern muss, oder im Experiment so lange durch Irritanten künstlich erhalten werden muss, bis im subepithelialen Bindegewebe die Hämorrhagien bereits organisirt sind und ein reichliches, stark vascularisirtes Granulationsgewebe gebildet ist. Dauern dann noch die Hämorrhagien erzeugenden Irritanten an, dann erst kann es zu einer aus den Hämorrhagien entstehenden Pseudo-Vascularisation des aus sehr hinfälligen Zellen bestehenden Epithels kommen, dann können allem Anscheine nach die in den jungen Epithel-Zellmassen gebildeten Bluträume und Blutcanäle mit dem vom subepithelialen Granulationsgewebe ausgehenden neugebildeten Gefässnetz in Anastomose treten und so zu einer wirklichen Vascularisation und einer damit Hand in Hand gehenden Bindegewebs-Gerüstbildung im Epithel den Anstoss geben.

Der Beginn der atypischen Wucherung des Epithels äussert sich so mannigfach, dass es ganz unmöglich ist, nach dem Vorgange anderer Autoren einen einzigen Typus dafür aufzustellen. Die Metastasirung des Epithels in die Tiefe im Sinne Ribbert's kann man experimentell beobachten, sie kommt also vor, doch ist sie keineswegs die einzige Art der Auslösung einer atypischen Wucherung, denn der Pseudo-Vascularisation des erkrankten Epithels kommt mindestens dieselbe Bedeutung zu. Ob durch Infiltration des Epithels mit Rundzellen eine Gerüstbildung im Epithel entstehen kann, ist gleichfalls möglich, aber noch nicht genügend festgestellt. Nicht unerwähnt darf bleiben, dass man in den breiten, gequollenen Intercellularbrücken sich stärker tingirende Spindel- und Sternzellen nachweisen kann, die unwillkürlich an die Grawitz'sche Schlummerzellen-Theorie erinnern; doch sind diese Befunde an Zahl zu gering, als dass man daraus auf einen anderen Typus der Gerüstbildung schliessen könnte.

Die Carcinom-Entwicklung hat in dieser Form eine ganz auffallende Aehnlichkeit mit der Sarkom-Bildung. Bei der letzteren ist das wesentlichste histogenetische Merkmal das

Ausbleiben der Reife der Bindegewebszellen. Die Zellen bleiben auf einer früheren Entwicklungsstufe stehen und befinden sich nicht nur in einem Zustande der Uebercompensation, indem sie in Wucherung gerathen, sondern sie werden auch ausserordentlich viel hinfälliger. Auch bei den Carcinomen ist das Stehenbleiben der Zellen auf einem unfertigen Zustande und die Wucherung der unfertigen Zellen das Wesentlichste des Vorganges, nur fällt es uns nicht so auf, weil wir gewohnt sind, einerseits auch in normalen Epitheldecken alle Entwicklungsstufen der Epithelzelle von der rundlichen Zelle bis zur Hornzelle zu sehen, und andererseits auch in Carcinomen ausgebildete Hornzellen vorfinden (Cancroide). Im Körper des Menschen sehen wir aber nur fertiges Bindegewebe, die Entwicklungsstufen desselben nur bei der Wundheilung und bei entzündlichen Vorgängen. Da muss es naturgemäss mehr auffallen, wenn man die Entwicklungsstadien auch an den Geschwülsten wiederfindet. Man wird mit der fortschreitenden Erkenntniss der Thatsachen noch darauf kommen, dass Wundheilung, Entzündung und Geschwulstbildung nicht principiell, sondern nur graduell verschiedene Veränderungen darstellen.

Die Bakterien und ihre Stoffwechselproducte, denen man so wie für die Entzündung, auch für die Geschwulstbildung so gerne eine Specificität zuerkennen möchte, werden für die letztere unzweifelhaft aus der Rolle der specifischen Erreger in die Reihe der zufälligen Irritanten zurücksinken.

Nach diesen Ausführungen ist es klar, dass beispielsweise zur Carcinom-Entwicklung mehr Voraussetzungen gehören, als man bisher anzunehmen geneigt war. Es gehören dazu productive Processe im Epithel und productive Processe im subepithelialen Bindegewebe, und zwar productive Processe, bei welchen sowohl die Vermehrungs-Schnelligkeit, als auch die Hinfälligkeit der Zellindividuen ausserordentlich gesteigert ist. Wir können solche productive Processe der Kürze halber als potenzierte productive Processe bezeichnen. Aber auch diese Voraussetzung genügt noch nicht, sondern diese potenzierten

productiven Processe müssen durch geeignete Irritanten irgend welcher Art daran gehindert sein, in ihrer Potenz zu sinken.

Irritanten spielen in der Genesis der Geschwülste eine Rolle, aber man stellte sich den Zusammenhang viel zu einfach vor und man war deshalb natürlich nicht im Stande, auf eine so einfache Weise künstlich Geschwülste zu erzeugen.

Der Gedanke, dass Geschwülste vielfach als Producte potenzirter Entzündungen aufgefasst werden müssen, wurde, wenn auch in allgemeineren Umrissen, schon von Virchow und Waldeyer ausgesprochen. Nur die Vorstellungen darüber, welche Umwandlungen die Gewebszellen erfahren müssen, bis der Boden für eine maligne Degeneration genügend vorbereitet ist, waren im Allgemeinen viel zu einfacher Natur. Unter den Begriff der potenzirten productiven Processe fallen ja auch jene Veränderungen, welche wir als chronisch-entzündliche bezeichnen, und die, wie schon Waldeyer hervorgehoben hat, erfahrungsgemäss so häufig den Ausgangspunkt maligner Neoplasmen bilden.

Zu den andauernden Irritanten, welche einen productiven Process steigern und schliesslich zur Entartung bringen können, gehören alle physikalischen und chemischen Einwirkungen, doch sind dieselben in ihrer Wirkung auf die Gewebe nicht alle gleichwerthig; so haben z. B. Aetzungen mit Trichloressigsäure kaum nennenswerthe, solche mit *Argentum nitricum* dagegen sehr heftige Entzündungen zur Folge. Auch Secret- und Excretstoffe haben eine irritirende Wirkung wie z. B. die Reizung des gonorrhoeischen Secrets die Entstehung der spitzen Condylome bewirkt. Alle diese Processe können abheilen, wenn das Irritant aufhört, im gegentheiligen Falle kann sich ihr Wachsthum bis zur Entartung steigern. Die Erfahrung lehrt uns ferner, dass andauernde Irritanten in ihrer Dignität für die maligne Entartung auch substituirt werden können durch einzelne schwerere Traumen, und dass insbesondere chemische Einwirkungen in ihrer Wirkung schwereren Traumen gleichzusetzen sind. Der Zeitpunkt, wann die maligne Entartung eintritt, hängt von dem Zustande der Zellen ab, welcher wiederum bei jedem Individuum ein ganz verschiedener sein kann. So kann es natürlich gar nicht anders sein, als dass bei dem einen Individuum früher, bei einem anderen später, bei dem einen nach geringeren, bei

anderen nach viel intensiveren Irritamenten eine maligne Entartung sich einstellt. Ein anderes Resultat wird man logischer Weise auch bei den Thierversuchen niemals erwarten dürfen, und schliesslich wird man darauf kommen, dass man bei jedem Thierversuch durch eine fortgesetzte Potenzirung eines productiven Processes zu einer malignen Entartung des Gewebes gelangen muss, bei einem Thier vielleicht nach überraschend kurzer, bei einem anderen nach unerwartet langer Zeit.

Daraus resultirt die praktische Erfahrung, dass andauernde Irritanten in dieser Hinsicht stets sehr gefährlich sind, weiter, dass Heilungs-Processse nach Traumen einer ganz besonderen Sicherung ihres ruhigen Ablaufes bedürfen, weiter, dass chronisch entzündliche Veränderungen ganz besonderer Sorgfalt bedürfen, um ihre Rückbildung oder Milderung zu erreichen und dergleichen. Einen genaueren Einblick in den feineren Mechanismus der malignen Entartung werden die mit verschiedenen Modificationen weiter fortgesetzten Versuche gewinnen lassen. Wie z. B. Wunden in normalen Körpergeweben abheilen, wissen wir, was für einen Verlauf Wunden nehmen, die an sogenannten benignen Geschwülsten erzeugt werden, wird erst experimentell festzustellen sein. Vorläufig sei darauf hingewiesen, dass es in der angedeuteten Weise thatsächlich möglich ist, atypische Epithel-Wucherungen künstlich zu erzeugen an Thieren, die nicht einmal besonders dazu disponirt sind. Bei geeigneten Thieren, wie Hunden und Ratten, haben die Versuche wohl bedeutend mehr Aussicht auf Erfolg, doch sind gerade bei diesen Thieren die technischen Schwierigkeiten des Versuches bedeutend grösser. Jedenfalls wäre es sehr im Interesse der Sache gelegen, wenn diese Versuche auch von anderer Seite aufgenommen würden und es wäre sehr erfreulich, wenn diese Zeilen eine Anregung geboten hätten, die Erforschung der Geschwulstgenese auch in dieser Richtung weiter fortzusetzen.

Erklärung der Abbildungen.

Epithel-Wucherungen, beobachtet an einem nur durch vier Wochen local mit Paraffin-Einreibungen behandelten, spontan eingegangenen Meer-schweinchen. Bei der Section fanden sich neben beträchtlicher Ab-magerung lobulär-pneumonische Heerde in den Lungen.

1. Durchschnitt durch eine Wucherung. Die Epitheldecken sind stark verdickt, die oberen Schichten von zahlreichen Vacuolen-artigen Bildungen durchsetzt. In der Mitte des Bildes ein solider Epithelzapfen, aus einem verödeten Haarbalg hervorgegangen, mit Beginn einer concentrischen Zellen-Lagerung. Links davon zwei Knäueldrüsen-Ausführungsgänge, die durch Wucherung ebenfalls zu soliden Epithelzapfen geworden sind. In der linken untersten Ecke des Bildes ein Epithelnest aus einem in die Tiefe gewucherten Haarbalg entstanden.
 2. Durch Epithel-Wucherung entarteter Haarbalg. An der Mündung desselben lippenartig gewulstete Wucherungen mit vielen Vacuolen-ähnlichen Bildungen in den oberen Zellschichten. Der Haarbalg ist in die Tiefe gewuchert und zeigt grosse Zellen mit Bläschen-artigen Kernen. Am unteren Ende des zu einem Epithelzapfen umgewandelten Haarbalges wachsen Tochterzapfen hervor.
 3. Verödeter Haarbalg in Wucherung begriffen. An der Mündung desselben eine warzenförmige Epithelwucherung. Das Lumen des Haarbalges ist vollständig obliterirt und erscheint eingenommen von grossen Zellen mit bläschenförmigen Kernen und concentrischer Lagerung.
 4. In Theilung begriffener Epithelzapfen. In der rechten Hälfte desselben ist ein rundlicher Heerd sichtbar von grossen transparenten Zellen mit bläschenförmigen Kernen. Der lichte Hof an der rechten Seite des Epithelzapfens entspricht, ebenso wie im zweiten und dritten Bilde, einer Hämorrhagie. Die Blutkörperchen sind jedoch aus dem Schnitte herausgefallen.
-