

Vierteljahrsschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich

unter Mitwirkung von

W. BRUNNER, A.U. DÄNIKER H. FISCHER, A. FREY-WYSSLING, H. GUTERSOHN, P. KARRER,
B. MILT, P. NIGGLI, P. SCHERRER, H.R. SCHINZ, A. SPEISER und FR. STÜSSI

herausgegeben von

HANS STEINER, ZÜRICH 7

Druck und Verlag: Gebr. Fretz AG., Zürich

Nachdruck auch auszugsweise nur mit Quellenangabe gestattet

Jahrgang 91

HEFT 2

30. Juni 1946

Abhandlungen

Gut- und Bösartigkeit der Geschwülste¹⁾

Von

H. U. ZOLLINGER (Zürich)

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich, Dir. Prof. Dr. H. v. MEYENBURG)

(Mit 5 Abbildungen im Text)

Unter der enormen Zahl von Krankheiten, die das menschliche Individuum bedrohen, ist die Geschwulstbildung eine der rätselhaftesten. Obgleich sie schon den Ärzten des Altertums bekannt war, blieben die Behandlungserfolge weit hinter denjenigen der Grosszahl der übrigen, erst später entdeckten Krankheitsbilder, zurück. Ich erinnere z. B. an die Tuberkulose, den Typhus, die Syphilis, die Mangelkrankheiten oder Avitaminosen, die Zuckerkrankheit. Je mehr sich aber der Kreis dieser Krankheiten, welche durch das ärztliche Können erfolgreich bekämpft werden, ausweitet, je grössere Erfolge die Prophylaxe, d. h. die Vorbeugung, erringt, desto mehr Menschen erreichen dasjenige Alter, in dem erfahrungsgemäss bösartige Geschwülste besonders häufig in Erscheinung treten. Es überrascht und erschreckt uns deshalb nicht, wenn wir von einer Zunahme der Krebssterblichkeit hören, denn wir wissen, dass sie nicht auf einer vermehrten Anfälligkeit der heutigen Generation für die Krebskrankheit, sondern auf der Ueberalterung beruht. Dürers apokalyptische Reiter haben ihr Antlitz eben verändert. Während der schrecklichste unter ihnen, der Krieg, mit nie geahnter Grausamkeit und Geschwindigkeit über unseren Kontinent rast, tritt der zweite weniger lärmend auf als in früheren Zeiten, da die Pestilenz ganze Sippen schlagartig ausrottete. Nicht, dass er weniger grausam geworden wäre, nur lautloser und hinterhältiger. Sein typischer Vertreter ist der Krebs, ihm gilt in erster Linie unsere Kampfansage! In zahlreichen über die ganze Welt zer-

¹⁾ Antrittsvorlesung an der Med. Fakultät der Universität Zürich, gehalten am 21. 10. 44.

streuten Zentren ist das Ringen um diese Sphinx im Gange, eine Unzahl von Einzelforschern schliesst sich ihnen in jedem Lande an, und eigene Krebszeitschriften ermöglichen den Austausch von Gedanken und Befunden. Wie bei einem unvorstellbar grossen und komplizierten Zusammensetzspiel mit der Zahl der aneinandergelegten einzelnen Steine der Einblick in das entstehende Bild immer besser wird, so gewann man, besonders seit der Schaffung der Zellulärpathologie durch VIRCHOW, doch einen sich immer mehr ausweitenden Einblick in das Wesen und damit die Behandlungsmöglichkeiten des Krebses. Jeder Fortschritt verpflichtet aber zur Revision der bisher als zutreffend angenommenen Gedankengänge und Deutungen der Befunde. So muss mancher Stein des Zusammensetzspiels wieder in die Hand genommen, gedreht und gewendet und vielleicht an anderer Stelle eingesetzt werden. Immer wieder müssen wir unsere Vorstellungen und Begriffe mit den neueren Erkenntnissen vergleichen und an Hand des täglichen Beobachtungsgutes auf ihre Zuverlässigkeit prüfen.

Eine der wichtigsten Aufgaben unseres Zweiges der Medizin, der pathologischen Anatomie, ist das Beurteilen der uns von den behandelnden Ärzten zugesandten Probeausschnitte und -auskratzen von Geschwülsten. Der einsendende Arzt will natürlich in erster Linie wissen, ob eine Geschwulst bös- oder gutartig sei. Nach unserer Entscheidung richtet sich dann Art und Intensität der Behandlung. Im Gegensatz zur herrschenden Ansicht ist für den Pathologen dieser oft lebenswichtige Entscheid gar nicht immer leicht zu fällen. Diese häufige Schwierigkeit in der praktischen Tätigkeit veranlasst mich, gerade das Problem der Gut- und Bösartigkeit der Geschwülste an dieser Stelle zu erörtern.

In fast jeder normalen Körperstelle schlummern gewisse Entwicklungsmöglichkeiten, vermittels welchen der Gesamtorganismus imstande ist, verlorenes Gewebe zu ersetzen oder sich gegen Schädigungen zu wehren. Dieser letztere Vorgang, die Abwehr von Schädigungen, bezeichnen wir als Entzündung; ihre Ursache (z. B. Bakterien) und ihr Ziel (Ausschaltung der Schädigung) sind uns bekannt. Ganz anders verhält sich die Geschwulst- oder Tumorbildung. Wohl ermöglichen uns die Forschungen der letzten Jahrzehnte, bei einer kleinen Zahl von Tumoren die auslösende Ursache anzugeben. Nie aber und in keinem Fall können wir in der Geschwulstbildung einen zweck- oder zielbedingten Vorgang im Sinne der Erhaltung des Organismus erkennen. Eine Geschwulst bildet sich auf Grund eines *autonomen*, d. h. selbständigen Wachstums, sie ist demnach gewissermassen ein Staat im Staate und ebenso wie in diesem Vergleich nützt der kleine Parasit seinen Wirt, also den Gesamtkörper, aus. Im Prinzip schädigt demnach jede Geschwulst den Körper. Wir gehen zwar in praktischer Hinsicht unbedingt einig mit der Auffassung von RIBBERT, wonach eine Geschwulst an sich noch nicht als eine Krankheit bezeichnet werden darf, sie ist dies erst, wenn sie den Körper sichtbar schädigt. Dass dies bei den gutartigen Geschwülsten häufig nicht der Fall ist, kann nicht bestritten werden. Wenn wir aber mikroskopisch genau untersuchen, so stossen wir doch auch in der Umgebung derartiger an sich

belangloser kleiner Geschwülstchen auf Verdrängungs-, Reiz- und Degenerationszeichen.

Nach diesem zum vornherein klinischen Gesichtspunkt der Schädigungsintensität des gesamten Körpers haben nun die alten Ärzte die Klassifizierung der Tumoren in gutartige, den Organismus nicht wesentlich beeinflussende, und bösartige, zum Tode führende Neubildungen, vorgenommen, eine Scheidung, die auch für uns moderne Wissenschaftler ihre grundlegende Bedeutung beibehalten hat.

Grundlegend für die Trennung in gut- und bösartige Tumoren ist auch für uns immer noch die Tatsache, dass der Krebs als bösartige Form unbehandelt zum sicheren Tode des Trägers führt, während sich die gutartige Form in der Regel kaum bemerkbar macht. Gerade dieser Unterschied lässt sich jedoch aus verständlichen Gründen praktisch-diagnostisch für den Einzelfall nicht verwenden.

Die Untersuchung an der Leiche gestattet uns jedoch, die beiden Geschwulstformen zu trennen, also einen bestimmten Geschwulsttyp als bösartig zu bezeichnen und in der Folge bei der Beurteilung von Probeauschnitten die bei der Autopsie gewonnenen Erkenntnisse nutzbringend anzuwenden. Doch birgt auch dieses Vorgehen gewisse Gefahren in sich, denn erfahrungsgemäss bedeutet gleichartiger Aufbau noch keineswegs gleichartige Funktion. Dieses Divergieren von Morphologie und Biologie scheint uns zumeist auf der noch zu groben Methodik zu beruhen, denn Nachkontrollen zeigen doch feinste Unterschiede im Aufbau von Geschwülsten, die wir früher als gleichartig aufgefasst haben.

Die Leichenöffnung und die Beobachtung der Chirurgen haben uns folgende wichtige, schon mit unbewaffnetem Auge erkennbare Eigenarten der bösartigen Geschwülste gezeigt:

1. Sind sie verwachsen mit der Umgebung, lassen sich also operativ nicht einfach ausschälen. Wir bezeichnen diese Wachstumsform als *infiltrierend*. Die tentakelartigen Ausläufer rufen, besonders bei Brustkrebs, tatsächlich das Bild eines vielfüssigen Tieres hervor. Vermutlich beruht die Bezeichnung «Krebs» auf diesem Vergleich, jedenfalls finden wir ihn schon bei GALEN im 2. Jahrhundert nach Christi Geburt angeführt.

2. Zerstören bösartige Tumoren das Grundgewebe, was wir als *Destruktion* bezeichnen. Die Folge dieses Wachstums ist nicht allzu selten Verblutungstod wegen Annagung grösserer Blutgefässe, oder die Wandzerstörung eines bakterienhaltigen Hohlorgans, welche zu tödlicher Infektion führt.

3. Finden wir zuerst in den benachbarten Lymphknoten und später in Lungen, Knochen und vielen anderen Organen Ableger des Primärtumors, sog. *Metastasen*. Diese Erscheinung ist auf zwei Eigenschaften des bösartigen Tumorgewebes zurückzuführen:

Einmal aus dem Eindringen des Geschwulstgewebes in Blut- und Lymphgefässe, in welchen die Zellen bis zu den nächsten Filterorganen weiter verschleppt werden.

Dann beruht die Metastasenbildung weiter auf einer wesentlich erhöhten Lebensfähigkeit der Geschwulstzellen, denn normale Körperzellen wachsen, wenn wir sie in den Blutkreislauf einspritzen, nicht weiter.

4. Ein weiteres Symptom der Bösartigkeit einer Geschwulst ist die hochgradige *A b m a g e r u n g* des Krebskranken. Es schwindet nicht nur das Fett im Unterhautzellgewebe, auch alle übrigen Zellen, besonders diejenigen der inneren Organe, zeigen Verminderung ihrer Arbeitssubstanz, des Protoplasmas. Damit nehmen auch die funktionellen Fähigkeiten dieser Gewebe ab und der Patient erliegt schliesslich dem Herzversagen oder einer an sich leichten Lungenentzündung, der er aber nicht mehr gewachsen ist.

Vergleichen wir einen sicher bösartigen mit einem gutartigen Tumor in mikroskopischer Hinsicht, so ergeben sich folgende Unterschiede:

1. Der Krebs sprengt die ursprüngliche Grenzlinie seines Muttergewebes und wächst infiltrierend (Abb. 1), während die gutartige Form, z. B. eine Hautwarze, die Grenzfläche intakt lässt und sich nur nach der Seite des geringsten Widerstandes ausdehnt. Einzelne der feinen Ausläufer einer Krebsgeschwulst können dem Auge oder der fühlenden Hand des Operateurs entgehen oder lebenswichtige anatomische Gebilde infiltrieren, so dass sie trotz Entfernung des Tumors zurückbleiben. Auf diesem Vorgang beruht die vorwiegend, aber nicht ausschliesslich, den bösartigen Geschwülsten eigene Neigung zu *R e z i d i v e n*, d. h. erneutem Aufflammen der Neubildung nach operativer Entfernung.

2. Auch mikroskopisch erkennt man das zerstörende, destruktive Wachstum der bösartigen Neubildung.

3. Bösartige Geschwülste *w a c h s e n* in der Regel *s c h n e l l e r* als gutartige, sie lassen dementsprechend im mikroskopischen Bild auch herdförmige Zerfallsbezirke erkennen, denn die Gefässneubildung kann mit der krankhaften Vermehrung des Geschwulstgewebes nicht Schritt halten. In gutartigen Tumoren sind derartige Absterbeerscheinungen wesentlich seltener.

4. Ein äusserst wichtiges Zeichen für Bösartigkeit ist die *A t y p i e*, d. h. ein Abweichen in Zellanordnung und Zellform von derjenigen des Muttergewebes (Abb. 1). In enger Verbindung damit steht ferner die *P o l y m o r p h i e*, d. h. die Vielgestaltigkeit der bösartigen Tumorzellen (in Abb. 1 angedeutet erkennbar).

5. Die Zellkerne im Krebsgewebe sind im Vergleich zum Zelleib immer grösser als im Muttergewebe; wir sprechen von einer *V e r s c h i e b u n g* der *K e r n p l a s m a r e l a t i o n* zugunsten der Kerne (Abb. 1). Der Kern ist aber, etwas schematisch ausgedrückt, der Zellanteil mit vorwiegend vegetativen Aufgaben, d. h. er sorgt für den Weiterbestand von Zellindividuum und Zellart, während das Protoplasma, der Zelleib, der eigentlich arbeitende Teil ist. So beruht auf ihm die Möglichkeit der Zusammenziehung von Muskelfasern oder von Schleimabsonderung usw. Diese Verschiebung des quantitativen Zellaufbaues der Krebszellen zugunsten des vegetativen Anteils erklärt uns auch die vermehrte Wachstumstendenz und die Eigenstaatlichkeit der Tumorzellen, die im Gefüge des Gesamtorganismus nicht

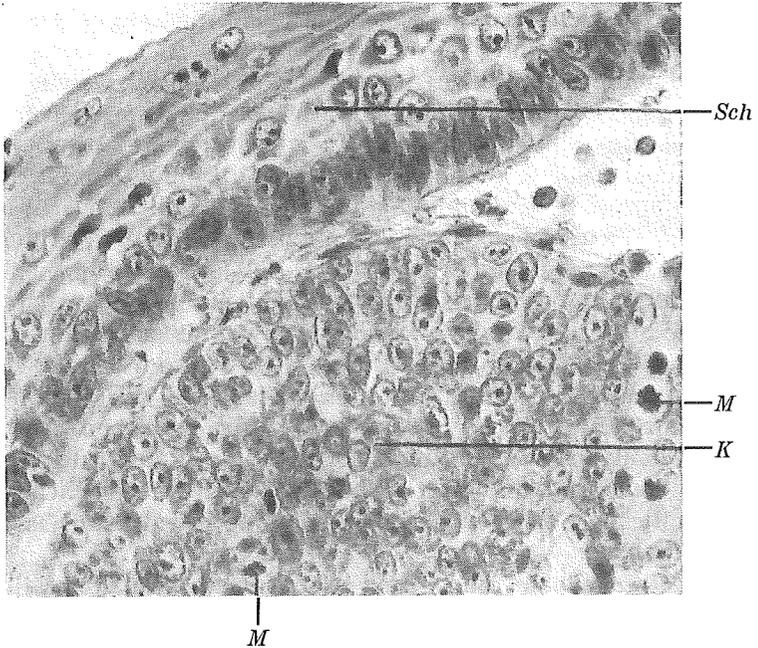


Abb. 1

Plumper Zapfen eines Schleimhautkrebses (*K*), die unveränderte Zelltapete der Schleimhaut (*Sch*) unterminierend. Kerne im Krebsgewebe zufolge Verschiebung der Kern-Plasmarelation viel näher zusammengelagert als in der unveränderten Schleimhaut, auch sind die Kerne ungleich in Form und Grösse. Die spezifische Struktur des Zellgefüges (in *Sch*) ist in *K* verlorengegangen (sog. Atypie). *M* = Zellteilungsbilder (Mitosen).

Vergr. 600 mal.

mitarbeiten. Man bezeichnet die beschriebene Zellform auch als unreife oder *anaplastische* Zellen und identifiziert sie gelegentlich mit Embryonalelementen, d. h. Zellen, wie wir sie beim noch ungeborenen Kind finden. Sicher sind die eigentlichen Embryonalzellen vorwiegend vegetativ tätig, d. h. sie erwirken den Körperaufbau und befassen sich kaum mit funktioneller Tätigkeit. Grundsätzlich werden sie jedoch biologisch einerseits durch die Einordnung ihrer Wachstumspotenzen in die Belange des Makroorganismus und andererseits durch ihre Tendenz zur Ausreifung von den anaplastischen Tumorzellen abgegrenzt.

6. Ein weiteres mikroskopisches Beweisstück für die vermehrt vegetative Einstellung der bösartigen Tumorzellen erblicken wir in der Vermehrung von Kernteilungsfiguren, der sog. Mitosen. Äusserst wichtig und fast beweisend für die Bösartigkeit eines Tumors ist das Vorkommen von krankhaften Teilungsfiguren.

7. Die vorher erwähnte Absonderung schädlich wirkender Stoffe durch das Krebsgewebe lässt sich mikroskopisch bisher direkt nicht erfassen, wohl aber indirekt. Durch die Einwirkung der pathologischen Stoffwechselpro-

dukte der Krebszellen wird das Stroma in jedem bösartigen Tumor entzündlich verändert (Abb. 4 und 5).

Ich habe nun die verschiedenen Symptome geschildert, welche uns Morphologen Rückschlüsse auf den biologischen Charakter einer Geschwulst ziehen lassen. Wir gewannen sie durch den Vergleich des Muttergewebes mit dem entsprechenden bösartigen Geschwulstgewebe. Finden wir sie in ihrer Gesamtheit, so sprechen sie eindeutig für das Bestehen eines bösartigen Tumors. Wie haben wir uns jedoch zu verhalten, wenn nur ein Teil der Symptome vorhanden ist, oder mit anderen Worten: Ist jedes Einzelzeichen für sich schon spezifisch und beweist es die Bösartigkeit einer Geschwulst?

Lassen Sie mich mit den rein klinischen Symptomen beginnen. Nicht jede Geschwulst, die zum Tode führt, ist ein Krebs. So kann ein gutartiger Tumor durch Verlegung der Luft-, Harn- oder Speisewege, durch reine Raumverdrängung im Schädel etc. das Leben hochgradig bedrohen. Andererseits verläuft heute, dank der Behandlungsmöglichkeiten, lange nicht jeder Krebs tödlich. Man sieht, dass die tatsächlichen Verhältnisse eigentlich nicht einmal der ursprünglichen Forderung an die Trennung in gut- und bösartige Tumoren gerecht werden.

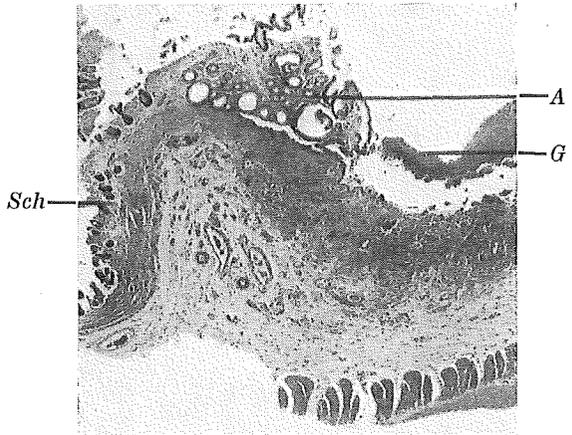
Gutartige Geschwülste führen nur in extremen Ausnahmefällen zu Metastasen. So können sich z. B. auf dem gesamten Bauchfell wieder kleine, ebenfalls schleimbildende Tumörchen ansiedeln, wenn eine sackartige Schleimgeschwulst des Eierstockes (sog. Mucoïdcyste) platzt. Doch handelt es sich bei diesem Vorgang um eine eigentliche Verpflanzung von Zellen, wie sie auch die Grundlage der Gewebezüchtung bildet. Bei Verletzung der Handfläche können auch Gewebsfetzen der Oberhaut in die Tiefe der Weichteile verschleppt werden und hier zu einer sog. Epithelcyste auswachsen. Auch normale, oder aus einer gutartigen Geschwulst stammende Zellen können demnach einmal verschleppt werden.

Ebenso kann Abmagerung auch durch einen gutartigen Tumor erzeugt werden, wenn derselbe z. B. die Lymphgefäße des Gekröses zusammendrückt und damit den Weitertransport der aufgenommenen Fettstoffe verhindert. Oder es führt eine gutartige Geschwulst am Magenausgang zu hochgradigem Erbrechen und Abmagerung. Zu beachten ist immerhin, dass auch hier die Ausnahme von der Regel vorwiegend auf der mechanischen Wirkung der Neubildung beruht.

Grosse Wachstumsgeschwindigkeit sollte nach APITZ ein ziemlich zuverlässiges Symptom für die Bösartigkeit einer Geschwulst sein, BORST und HAMPERL widersprechen allerdings dieser Ansicht. Eindeutig ist sicher auch dieses Symptom nicht, denn einerseits wachsen gerade cystische Gebilde oft recht schnell, während gewisse Krebsformen nur langsam an Umfang zunehmen.

Die Erscheinung pathologischer Mitosen, also krankhafter Zellteilungsfiguren einerseits und das zerstörende Wachstum des Tumors andererseits, sind, wie dies auch BORST betont hat, allein schon fast beweisend für die Bösartigkeit. Doch finden wir gerade diese beiden Kardinalsymptome in dem oft

Abb. 2
 Randgebiet eines chronisch-entzündlichen Geschwürs des Dünndarmes.
G = Geschwürsgrund
Sch = erhaltene Schleimhaut
A = Atypisches Schleimhautregenerat am Rande des Geschwürs.
 (Kein Krebs!)
 Vergr. 30mal.



sehr spärlichen Untersuchungsmaterial lange nicht immer. Stark erschwerend bei der Bewertung der übrigen mikroskopischen Erscheinungen an Zellen und Zellverbänden ist die Tatsache, dass wir ihnen auch bei regenerativen Prozessen, d. h. Wiederherstellungsleistungen nach Verletzung, Entzündung oder anders bedingten Gewebsschädigungen, begegnen. So zeigt sich z. B. die Schleimhaut am Rande eines chronischen Darm- oder Magengeschwürs, also eines einfachen Wanddefektes, starke Vielgestaltigkeit sowohl der Zellen wie der Kerne (Abb. 2). Entsprechend der weitgehend vegetativen Bedeutung, welche diesen Zellen im Momente der Wundheilung zukommt, sind die Kerne gross und zeigen reichlich Teilungsbilder, das arbeitende Protoplasma dagegen ist eher dürftig entwickelt. Gar nicht so selten schießt die sonst nur auf den Wundverschluss bedachte Neubildung von Drüsenschläuchen über das Ziel hinaus und wir stossen in tieferen Schichten plötzlich auf drüsige Gebilde, welche gar nicht hieher gehören. Dieselben machen uns gelegentlich gerade deshalb so zu schaffen, weil an den Rändern von Magengeschwüren auch echte Krebse entstehen können.

Dieselben Befunde lassen sich auch bei chronischen Haut- oder Schleimhautentzündungen erkennen (Abb. 3). Ein vorwiegend vegetativ geformter Deckzellbelag kriecht in die Tiefe des Gewebes. Dass dabei die Trennung zwischen dieser neugebildeten Zelltapete und dem umliegenden, schwer entzündlich veränderten Unterhautgewebe, nicht immer scharf sein kann, ist leicht erklärlich.

Und nun das Problem der Anaplasie, d. h. der Fehlbildung der Tumorzellen. Diese Zellen sind anaplastisch oder entdifferenziert, d. h. sie teilen sich überstürzt, ohne dass die notwendige Reife verlangt würde. Daneben treffen wir aber auch in gutartigen Neubildungen oder regenerativen Prozessen derartige Zellen an, z. B. im von SAARSchen Epithel bei der gutartigen Cystenbildung der weiblichen Brustdrüse oder der neugebildeten Ersatzschleimhaut nach Ausheilung eines Magengeschwürs. Amerikanische Forscher haben versucht, aus der Prozentzahl von anaplastischen Zellen im

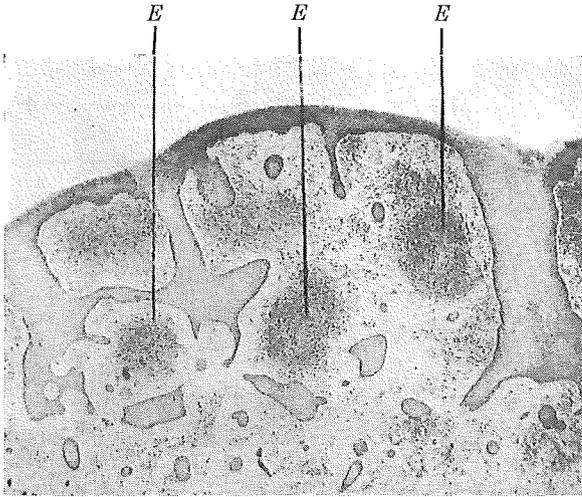


Abb. 3
Tiefenwanderung der oberflächlichen Zelltapete bei schwerer chronischer Entzündung der Mundschleimhaut.

E = Ansammlung weisser Blutzellen (sog. entzündliche Infiltrate).
Vergr. 35 mal.

Tumorgewebe auf seinen Bösartigkeitsgrad zu schliessen. Nachuntersuchungen ergaben jedoch, dass die so gewonnenen Voraussagen nicht unbedingt zuverlässig sind.

Gibt es denn überhaupt eine spezifisch gebaute eigentliche Krebszelle, oder mit anderen Worten: Können wir aus dem mikroskopischen Aussehen einer Einzelzelle die Diagnose «Krebs» stellen? Nein, das gelingt weder bei der Untersuchung einer Körperhöhlenflüssigkeit, welche abgeschwemmte Einzelzellen enthält, noch kann der Blutforscher aus dem Bild einer einzelnen Zelle die sichere Diagnose einer Leukaemie, d. h. einer bösartigen Tumorbildung des blutbildenden Knochenmarks, stellen. An der Einzelzelle sehen wir eben nur die Struktur, Rückschlüsse auf ihre biologischen Eigenschaften lassen sich jedoch nicht ziehen. Interessant ist nun, dass diese empirisch, d. h. erfahrungsmässig gewonnenen Erkenntnisse experimentell bestätigt werden. Die bekannte Gewebezüchterin ELSE KNAKE konnte auch in künstlich gezüchteten Krebszellen keine spezifischen gestaltlichen Merkmale feststellen, wohl aber fand sie einwandfrei spezifische biologische Eigenschaften. Der pathologische Anatom jedoch kann die funktionellen Abweichungen von der Norm erst im grösseren Zellverband feststellen. Hier kann er die biologischen Eigenschaften der Geschwulstzellen aus ihrem Verhalten bezüglich Form, Grösse, Färbbarkeit, sowie gegenüber der Umgebung, erschliessen. Es gibt demnach wohl im biologischen Sinne eine spezifische Krebszelle, morphologisch können wir jedoch nur das Krebsgewebe als charakteristisch anerkennen.

Es ergibt sich somit, dass nur ganz vereinzelt gestaltliche Symptome einigermaßen beweisend für die Bösartigkeit eines Tumors sind und da sie nicht allzuseiten fehlen können, so fragt man sich mit Recht, ob überhaupt auf morphologischer Grundlage eine Entscheidung ob gut, ob böse zu fällen ist. Eine Diagnose darf in der Regel jedoch nicht

nur auf einem Symptom basieren, sondern sie beruht auf einer Summe von Einzelzeichen. Im systematischen Suchen nach diesen oft verborgenen Zeichen und im gegenseitigen Abwägen der Wertigkeit der Symptome besteht, wenigstens zum Teil, die Kunst des Arztes. Die Abwägung der Wichtigkeit des Einzelsymptoms und der quantitativen Beteiligung der Bösartigkeitszeichen gestatten uns, praktisch in sehr weitgehendem Masse, etwa 95 % der Fälle, die Frage der Gut- oder Bösartigkeit von Geschwülsten zu entscheiden. Die restlichen, ca. 5 %, bei welchen wir mit unseren Angaben über die Bösartigkeit schwankend sind, oder uns täuschen können, haben ihre Ursache zum grossen Teil in den vorher erwähnten Ausnahmen.

Wenn wir immer wieder darauf hinweisen, dass eine scharfe Grenze zwischen Gut- und Bösartigkeit — ganz gleichgültig, welche Betrachtungsweise gewählt wird — nicht besteht, so muss es auch sog. *Zwischen- oder Übergangsfälle* geben.

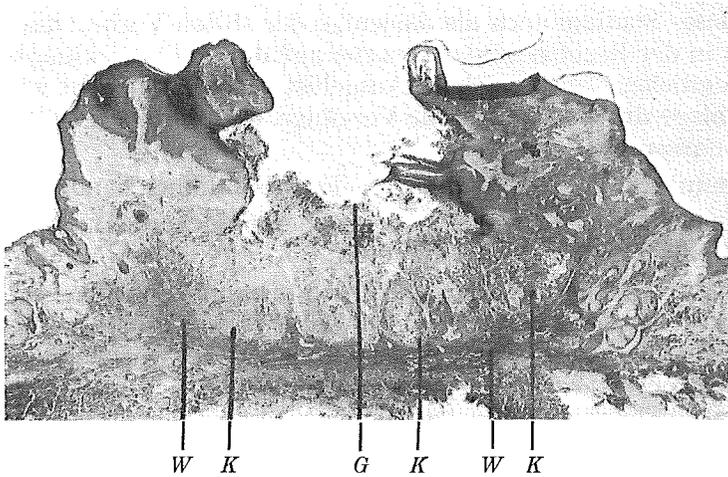


Abb. 4

Alterkrebs der Oberhaut. Das Krebsgewebe (*K*) greift nur wenig in die Tiefe, zerfällt aber oberflächlich in Form eines Geschwürs (*G*) und ist von einem breiten Wall aus Entzündungszellen umgeben (*W*). Vergr. 6 mal.

Eine erste sehr kleine Gruppe dieser Übergangsfälle umfasst die sog. *Alters-Krebse*. Wir treffen sie vor allem im Bereich der Oberhaut (Abb. 4) oder auch der Schleimhäute an Körperöffnungen bei Greisen an. Sie sind hochausdifferenziert, d. h. die Anaplasie der Zellen ist nur geringfügig. Sie zeigen wenig Kernteilungsfiguren, das Gewebe wächst langsam aber doch deutlich in die Umgebung hinein, macht aber erst sehr spät Metastasen. Die Erkenntnis dieses Geschwulsttyps ist wichtig, denn die Behandlung kann sich — was bei betagten Patienten oft entscheidend ist — auf relativ einfache Massnahmen beschränken. Die Ursache des relativ gutartigen Verhaltens dieser Krebsform erblicken wir in der Altersveränderung des Muttergewebes, also eine *Vitalitätsabnahme*. Schon RIBBERT und andere wiesen auf die Bedeutung des Alters des Geschwulstträgers hin und neuer-

dings konnte Cocchi im hiesigen Universitäts-Röntgeninstitut statistisch zeigen, dass — gleichen Typ und Sitz der Geschwulst vorausgesetzt — der Verlauf der Krebskrankheit proportional dem Alter des Patienten ist; je älter der Patient, desto langsamer der Verlauf.

Bei einer zweiten Gruppe erschwert der *Entwicklungsfaktor* die prognostische Beurteilung. Als Grundlage zur Erklärung des besonderen Verhaltens dieser Geschwulstgruppe gebe ich Ihnen in Weiterverfolgung der Ideen von Apitz eine, allerdings recht knapp bemessene Übersicht über unser heutiges Wissen um Genese und Ursachen der Geschwulstbildung.

Die Entwicklung eines normalen Körperzellverbandes zu einer Geschwulst — sei diese letztere nun gut- oder bösartig — kann theoretisch in zwei Phasen getrennt werden:

1. Diejenige der Geschwulstanlage oder die *Determination*. Wir können dieses Stadium auch als dasjenige der stillen Vorbereitung bezeichnen, denn in der Regel zeigt das Gewebe auf dieser Entwicklungsstufe noch keine eigentlichen Tumorzeichen. Ausgelöst, resp. verursacht wird die Geschwulstanlage durch verschiedene Vorgänge, die wir in folgenden Gruppen zusammenfassen können:

a) Es kann sich um eine Fehlanlage, eine Missbildung, handeln.

b) Können unspezifische Prozesse regenerativer Art, etwa eine verzögerte Wundheilung, in Frage kommen.

c) Kann die Determination auf spezifisch tumor erzeugenden, sog. kanzerogenen Einflüssen beruhen. Es kommen neben Teerprodukten Röntgen- und Radiumstrahlen, sowie — allerdings nur im Tierexperiment — auch bestimmte Mikroerreger (Viren) in Betracht. Nebenbei bemerkt haben diese virusbedingten Tierkrebse starkes Aufsehen erregt, denn man glaubte, nun alle Krebse, besonders diejenigen des Menschen, auf Mikroorganismen zurückführen zu müssen. Heute wissen wir jedoch, dass der Krebs des Menschen nicht infektiös ist, wir können uns an einem Geschwulstkranken nicht anstecken. Die Erzeugung von Tiergeschwülsten durch Viren beruht vermutlich auf Stoffwechselprodukten des Virus oder einem bestimmten chemischen Aufbau des Erregers, der ja fast so klein sein kann, wie ein grösseres Molekül.

Kann nun die zur Geschwulstanlage führende Schädigung nach der stillen Vorbereitung ausgeschaltet werden, so verändert sich das Gewebe in der Regel nicht. Nur in ganz seltenen Fällen kommt es spontan ohne erneute Schädigung zur Weiterentwicklung, d. h. die Veränderung gleitet allmählich in das zweite Stadium, dasjenige der Realisation, über. Die Geschwulstbildung ist nun morphologisch als solche erfassbar. Fast regelmässig wird dieses Übergleiten in die zweite Phase — wenigstens im Tierexperiment — dann beobachtet, wenn einer der vorher aufgezählten Faktoren weiter wirkt oder erneut in Erscheinung tritt.

2. Die *Realisation* kann nach längerer oder kürzerer Zeit spontan eintreten, sie muss aber nicht eintreten. Diese Zeitspanne wird dagegen verkürzt, die Realisation verwirklicht durch alle Vorgänge, welche zu vermehrten

Zellteilungen führen, also hormonale Einflüsse, Regeneration, kanzerogene Stoffe etc.

Diese beiden Phasen existieren nun etwa nicht nur theoretisch, wir können ihr Vorhandensein experimentell beweisen und stossen auch in praxi immer wieder auf bestätigende Einzelbeobachtungen. In unserem Institut hat kürzlich FRITZSCHE die wichtigen Tierversuche der beiden Amerikaner MAC KENZIE und ROUS wiederholt und bestätigt, dass durch kurzdauernde Teerpinselungen die Haut von Kaninchenohren in einen sog. praeneoplastischen Zustand oder nach unserer Darstellung in die Phase der Determination übergeführt werden kann. Wenn das Gewebe in diesem Zustand nicht durch einen Realisationsfaktor weiter beeinflusst wird, so bleibt es mikroskopisch auf dieser Stufe stehen, d. h. es lassen sich keine deutlichen Veränderungen feststellen. Dies ändert jedoch beim Dazutreten einer kanzerogenen Schädigung (z. B. erneute Teerung) oder eines unspezifischen Reizes (z. B. Wundheilung), denn jetzt entstehen einwandfreie Geschwülste. Wohl sind dieselben gutartig, wir wissen jedoch, dass bei erneutem Auftreten eines Realisationsfaktors eine weitere Veränderung der Tumoren im Sinne eines Umschlages zum Bösartigen einsetzt oder zum mindesten eintreten kann.

Diese Versuche sind nun von grundlegender Bedeutung gerade für die Betrachtung der Gut- und Bösartigkeit der Geschwülste. Einmal zeigen sie mit aller Deutlichkeit, dass die Geschwulstbildung im Stadium der Determination, also für uns nicht oder fast nicht sichtbar, oder evtl. auch auf der Stufe der gutartigen Geschwulstbildung, stehenbleiben kann. Praktisch kennen wir nun tatsächlich gutartige kleine Geschwulstbildungen, welche bei Weiterbestand der uns z. T. bekannten Schädigung, z. B. Teereinwirkung bei Korksteinarbeitern etc., sich regelmässig zu Krebsen entwickeln. Wir bezeichnen diese Formen als *Praekanzerosen*. Es sind dies bei Teerarbeitern kleine Hautwarzen, deren genaueste mikroskopische Betrachtung feinere, hier nicht weiter zu erläuternde Abweichungen von den gewöhnlichen Warzenbildungen erkennen lässt. Auf rein empirischem Wege, also durch Weiterverfolgung des Verlaufs, haben wir nun gelernt, in diesen Teerwarzen besondere Bildungen zu erblicken, die den Keim der Bösartigkeit in sich tragen. Hört jedoch die Schädigung, in diesem Falle also die Teerwirkung, auf, so verschwinden diese Bildungen meist.

Weitere derartige Praekanzerosen treffen wir in der Schleimhaut des Gebärmuttermundes an. Der Unterschied zur Teerwarze besteht jedoch darin, dass wir bei dieser die Ursache kennen und mit ihrer Ausschaltung die Realisation, also die Bildung echter Krebse, verhindern können. Bei den Praekanzerosen des Gebärmuttermundes dagegen können wir nur vermuten, dass entzündliche Vorgänge im Sinne der Realisation wirken könnten. Irgend eine Sicherheit besteht jedoch nicht, und so sind die Gynaekologen — wohl vorwiegend aus behandlungstechnischen Gründen — dazu übergegangen, diese Bildungen zum grössten Teil schon als Krebse zu bezeichnen.

Eine zweite Gruppe bilden neben den Praekanzerosen die *Übergangsformen im engeren Sinne*. Unsere theoretische Betrachtung hat gezeigt, wie durch vermehrtes Einwirken eines Realisationsfaktors aus einer

gutartigen eine bösartige Geschwulst werden kann. Dieser Übergang ist für das Beispiel der Pigmentgeschwulst der Haut, der Leberzellgeschwulst, dann besonders der blumenkohllartigen Neubildungen der sog. Papillome in Blase und Dickdarm und schliesslich, wie neulich Arrtz gezeigt hat, auch für den Nierenkrebs sichergestellt. Diese sog. *Malignitätssteigerung* kann eintreten, sie muss aber nicht, und in der weit überwiegenden Mehrzahl der gutartigen Geschwülste unterbleibt eine maligne Entartung. Immerhin ist die blosse Möglichkeit der Malignitätssteigerung gutartiger Geschwülste praktisch insofern wichtig, als sie einerseits den Arzt zu regelmässiger Kontrolle der gutartigen Geschwülste verpflichtet und andererseits uns Pathologen veranlassen muss, auch gutartig aussehende Geschwülste an verschiedenen Stellen zu untersuchen und auf die Zeichen einer beginnenden Entartung zu fahnden.

In den bisherigen Gruppen lag der Vitalitäts- resp. der Entwicklungsfaktor den prognostischen Schwierigkeiten zugrunde, in der 3. und letzten Gruppe beschäftigt uns der *Ursprungsfaktor*. Die normalen Zellen unseres Körpers zeigen ganz verschiedene Potenzen, d. h. Entwicklungsmöglichkeiten. Die einen, wie z. B. diejenigen in den obersten Schichten der Oberhaut, sind ausgereift und nur auf Funktion eingestellt, in diesem Falle auf Hornbildung zum Schutz. Die tiefstliegenden Oberhautzellen dagegen sind noch deutlich vegetativ geformt, wir bezeichnen diese Schicht auch als Keimschicht (Abb. 5, BZ). Geht nun die Geschwulstbildung von Zellen der zweiten, vegetativen Art aus, so entsteht ein Geschwulstgewebe, welches aus vegetativen Zellen besteht und demnach dem Foetal- oder Embryonalgewebe zum mindesten ähnlich sieht. Wir haben früher erwähnt, dass auch das Tumorgewebe, besonders das bösartige, embryonalen, resp. vegetativen Charakter aufweist und schon ist der Fehlschluss gezogen, d. h. der von vegetativen Mutterzellen ausgehende Tumor wird als Krebs bezeichnet. Dies ist falsch, denn wie wir gezeigt haben, sind vorwiegend vitale Zellen prinzipiell den anaplastischen Tumorzellen nicht ohne weiteres gleichzusetzen. Hier liegt nun die grosse Schwierigkeit in praktischer Hinsicht, denn wir wissen ja lange nicht immer, welches das Muttergewebe einer bestimmten Geschwulst gewesen ist. Somit können wir also in derartigen Fällen nur schwer sagen, ob die Neubildung aus physiologisch vegetativen Zellen oder aus entwicklungsmässig rückschrittlichen, d. h. entdifferenzierten bösartigen Zellverbänden besteht. Immerhin, die Natur kommt uns etwas entgegen, denn sie lässt die aus jugendlichem Muttergewebe hervorgegangenen Gewächse doch bestimmte Formen annehmen.

In diese Gruppe gehören die sog. *semimaligenen* oder *halb bösartigen* Geschwülste zum grössten Teil. Ich erwähne vor allem das *Basaliom* (Abb. 5), welches vorwiegend als unentwegt zerstörend weiter sich ausbreitendes Hautgeschwür im Gesicht von alten Patienten vorkommt. Obschon diese Geschwulstbildung sonst alle Zeichen der Bösartigkeit aufweist, führt sie nie zu Metastasen und ist heute mit Röntgenstrahlen leicht heilbar.



Abb. 5

Basaliom der Gesichtshaut. *B* = Basaliomgewebe, welches der ganz schmalen Basalzellschicht (*BZ*) der benachbarten, unveränderten Oberhaut (*O*) ähnlich sieht. *E* = Entzündungszellen. *G* = Oberflächliche Geschwürsbildung des Basalioms. Vergr. 22 mal.

Prinzipiell weitgehend gleichartige Neubildungen stellen das *Adamantinom*, von einer Zahnanlage ausgehend, das *Zylindrom*, dessen Muttergewebe wir in Schleimdrüsen sehen, und ferner das *Karzinoid* von Wurmfortsatz und übrigen Magen-Darmkanal dar. Auf einer Mischung von jugendlichem Stütz- und Drüsengewebe beruht der häufige *Speicheldrüsenmisch tumor*, während das seltene *reidivierende Fibrom* von ausserordentlich zellreichem Bindegewebe gebildet wird, so dass die Verwechslung mit einer bösartigen Geschwulst nahe liegt. Ein ausserordentlich vielgestaltiges Geschwulstgewebe finden wir bei der *Epulis*, einem Kiefertumor, welcher durch viele Jahrzehnte wegen seines mikroskopischen Baues als bösartig bezeichnet wurde. Seine Vielgestaltigkeit ist vermutlich ebenso wie beim gleichgebauten gutartigen *Riesenzelltumor* der Knochen darauf zurückzuführen, dass das Muttergewebe dieser Geschwülste im Keimgewebe des Knochens resp. der Knochenhaut, zu suchen ist. Ausserordentlich bösartig scheint schliesslich nach dem mikroskopischen Bild ein Stützsubstanztumor der weiblichen Brustdrüse zu sein, den wir am besten als *Sarkoid* bezeichnen. In diesem Fall scheint das embryonal gebaute Stützgewebe eines uns wohlbekannten gutartigen Tumors, des *Fibroadenoms*, als Muttergewebe für die *Sarkoidzellen* aufzutreten.

Die aufgezählten Geschwulstformen sind vor allem deshalb semimaligne, weil sie morphologisch nur einen Teil der erfahrungsgemäss wichtigsten Bösartigkeitssymptome aufweisen, nämlich: Infiltration und Destruktion, sowie unreifes Aussehen, während Metastasen und Kachexie in der Regel fehlen. Für den Pathologen wie den behandelnden Arzt ist die Kenntnis dieser Outsiders unter den Geschwülsten ausserordentlich wichtig, denn dieselben lassen sich, da eben Fernableger fehlen, in der Regel sehr viel besser

therapeutisch beeinflussen. Sie können natürlich in rein klinischem Sinne dann bösartig werden, wenn sie operativ nicht mehr entfernbare Organe durchwachsen.

Auf den Begriff der Gut- und Bösartigkeit von Geschwülsten können wir aus praktischen Gründen nicht verzichten. In einem kleinen Prozentsatz der Fälle gelingt es uns allerdings nicht, aus den gestaltlichen Befunden auf das biologische Verhalten der Geschwülste zu schliessen.

Die Kenntnis der Grenzen unseres Wissens ist nicht nur für den Forscher und den praktisch tätigen Arzt eine unbedingte Notwendigkeit. Auch der Student soll auf die «weissen Gebiete unserer Landkarte» aufmerksam gemacht werden. Er muss das «scio me nescire», d. h. das Wissen um das Noch-nichtbekannte mit hinaus nehmen in die Praxis.

Gerade die Ausnahmen der von uns aufgestellten Regeln, wie ich sie am Beispiel der Gut- und Bösartigkeit der Geschwülste geschildert habe, zeigen uns die Lücken und Fehler dieser Regeln, sie machen uns auf die Stellen aufmerksam, an denen wir mit unserer Forschung erneut ansetzen müssen.

Die embryologischen Anschauungen und Forschungen des Leonardo da Vinci

Von

OTTO BUCHER (Zürich)

(Aus dem Anatomischen Institut der Universität Zürich)

(Mit 6 Abbildungen im Text)

LIONARDO DA VINCI (1452—1519) war nicht nur der grosse Maler und Bildhauer, sondern im wahrsten Sinne des Wortes ein «uomo universale», der auch auf dem Gebiete der Naturwissenschaften und der Technik geniale Leistungen aufweist. Wenn nun unter seinen naturwissenschaftlichen Studien gerade die Erforschung des menschlichen Körpers eine bevorzugte Stellung einnimmt, so kann das nicht allein mit den Beziehungen der Anatomie zur bildenden Kunst in Zusammenhang gebracht werden. Gerade seine embryologischen Forschungen zeigen, dass es das wissenschaftliche Interesse eines ernsthaften Naturforschers ist, welches den hauptsächlichen Beweggrund für Lionardos Untersuchungen am menschlichen Körper darstellt.

Auf einem der anatomischen Blätter Leonardo's (A/17r, S. 179)¹⁾ steht, er hoffe, im Winter 1510 die ganze Anatomie zu vollenden, doch wissen wir nicht, ob Leonardo wirklich dazu gekommen ist, eine systematische Anatomie zu schreiben und diese dann verloren gegangen ist. Heute besitzen wir nur noch eine grosse Zahl von anatomischen Studienblättern²⁾, aus welchen her-