

Wir müssen das Wachstum beherrschen lernen, das ist die letzte Aufgabe, welche der Geschwulstforschung gestellt ist. Wir sind selbst von dem Ziel noch weit entfernt, dieser letzten Aufgabe durch Formulierung dahinzielender Einzelfragen uns zu nähern. So scheint es mir von Wichtigkeit, erst die formale Genese zu erforschen.

Die Geschwülste lassen außer an das Gebiet der Mißbildungen, d. h. der Entwicklungsstörungen, weitere Anknüpfungen an die Regeneration erkennen. Auch die Regeneration ist ein Wachstumsproblem und insofern auf das engste mit dem dysontogenetischen Gebiet verwandt. Weitere Anknüpfungen sind an das Gebiet der Entzündungen gegeben. Es kann aber leicht sein, daß diese Anknüpfungen unter das Kapitel Regeneration fallen, indem Regeneration durch entzündliche Schädigung ausgelöst wird. Es liegt nicht in meiner Absicht, die erwähnten Beziehungen hier zu besprechen.<sup>1)</sup>

Für die dysontogenetischen Blastome dürfen wir behaupten, daß ein spezifischer parasitärer Erreger ausgeschlossen erscheint, nichtspezifische Erreger könnten eventuell durch ihre Stoffwechselprodukte Wachstum auslösen. Doch wissen wir darüber nichts.

Die Anwendung der vorstehenden Analyse auf das Karzinom soll hier unterbleiben. Es gibt dysontogenetische Karzinome, doch dürfen wir meines Erachtens noch lange nicht behaupten, daß alle Karzinome dysontogenetische Blastome sind. Es mag die Anwendung der entwickelten Gesichtspunkte auf das Karzinom einer späteren Abhandlung vorbehalten bleiben.

## XVI.

### **Über Multiplizität primärer maligner Tumoren, zugleich ein Beitrag zur Metaplasiefrage.**

(Aus dem Pathologischen Institut Heidelberg.)

Von

Dr. Karl Beck, Assistent.

Während der Befund von multiplen gutartigen Primärtumoren am Sektionstische recht häufig ist, werden bösartige nur wenig angetroffen. Billroth stellte die Bedingungen auf, deren Er-

<sup>1)</sup> Vgl. über dysontogenetische und hyperplaseogene Geschwülste meinen Aufsatz „über Doppelmißbildungen“ in den Sitzungsberichten u. Abhandl. d. naturforsch. Gesellsch. zu Rostock. Neue Folge Band I. 1909.

füllung die Diagnose multipler Primärkrebse sicherten. Bucher modifizierte später diese Postulate erheblich, was von den meisten Autoren als berechtigt anerkannt wurde. Während das Auftreten multipler Primärkrebse zuerst das Interesse erregte, sind allmählich auch Fälle vom Auftreten multipler maligner Primärtumoren verschiedenartigen Baues, wie Karzinom und Sarkom, bekannt geworden. Im nachstehenden teile ich einen derartigen Fall mit, der in mehr als einer Hinsicht Interesse darbietet.

Auszug aus der Krankengeschichte Samariterhaus (Exz. Czerny).

3. April 1908. E. M., 59 Jahre, Landwirtsfrau aus E.

Seit Weihnachten 1907 öfters Aufstoßen, kein Erbrechen, keine Schmerzen. Seit einigen Wochen Druckempfindlichkeit im Abdomen (Colon ascendens). Appetitlosigkeit. Gewichtsabnahme nur 5 Pfund. Keine Koliken.

Auszug aus dem Status 3. April 1908.

Kleinapfelgroße zentrale parenchymatöse Struma, angeblich seit vielen Jahren unverändert. Magengrube etwas empfindlich, kein Tumor palpabel, keine Dilatation; hie und da glaubt man die Gallenblase unter dem Rippenbogen zu palpieren.

Klinische Diagnose: Verdacht auf Carcinoma ventriculi. Therapie: Gastroenterostomie vorgeschlagen, abgelehnt.

12. April unverändert entlassen.

4. Juni. Patientin wird hochgradig dyspnoisch wieder eingeliefert. In den letzten Wochen soll der kleine Kropf rapid gewachsen sein und seit einer Woche starke Atembeschwerden verursachen.

Status: Hochgradige Erschwerung der Atmung, Mittel- und rechter Seitenlappen der Schilddrüse faustgroß geschwollen. Trachea nach links verdrängt. Diffuse Bronchitis.

Klinische Diagnose: Struma maligna. Trachealkompression.

Operation 5. Juni (Exz. Czerny). Teilweise Enukeleierung des Tumors. Tracheotomie.

7. Juni. Exitus letalis unter Herzenschwäche.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll S. H. 8. Juni 1908. 22/22. Mittelgroße weibliche Leiche in mittlerem Ernährungszustand. Am Hals findet sich eine frische Operationswunde: Kragenschnitt mit einem nach unten senkrecht darauf verlaufenden Schnitt in der Medianlinie. Aus dem linken Teil der Wunde ragt eine Kanüle; aus der eitrigen Wunde mehrere Tampons.

Bauchsitus: Därme nicht aufgetrieben. Peritonäum glatt, glänzend. In der Peritonäalhöhle keine freie Flüssigkeit. Die Gallenblase ragt über den Leberrand vor und fällt durch ihre straffe Gespanntheit und ihre Derbheit auf. Es zeigen sich in der Mitte derselben mehrere kleine träubchenartige Effloreszenzen von grau-weißer Farbe, die durch fibröse Stränge mit dem Colon transversum verbunden sind. Auf dem Peritonäalüberzug an der Vorderseite des Uterus befindet sich ein grau-weißes, hirsekorngroßes Knötchen.

Zwerchfellstand: Links 5. Rippe, rechts 5. Rippe. Herz, Lungen, Nieren, Milz usw. siehe anatomische Diagnose.

Die Trachea ist durch einen rechtssitzenden Tumor einige Zentimeter unter dem Ringknorpel derart nach links gedrängt, daß ihr Verlauf einen kleinen Halbkreis beschreibt. Die Trachea ist etwa 5 cm weit durch den Tumor säbelscheidenförmig komprimiert. Vom Tumor wird seitlich die Subklavia abgedrängt, während die Karotis gleich nach ihrem Abgang vom Tumor umfaßt wird. Die Vena jugularis verläuft am Rande des Tumors völlig frei. Der Tumor ist von vorn her bis auf die Trachea gespalten, ein Teil des Tumorgewebes in der Mitte entfernt, zwischen Tumor und umgebendem Gewebe bestehen feste Verwachsungen, jedoch ziemlich scharfe Abgrenzung. Große Derbheit und markige Beschaffenheit zeichnen den Tumor aus, der keine einheitliche Farbe und Beschaffenheit besitzt. In dem grau-rötlichen Tumorgewebe finden sich nämlich gelblich-weiße Partien, die von gezackten und welligen Grenzlinien umsäumt sind, von denen manchmal mehrere unregelmäßig konzentrisch verlaufen.

Links von der Trachea liegt der etwas vergrößerte linke Thyroidealappen (5 cm lang, 1½ cm breit, 1 cm tief) von weicher Konsistenz, bräunlicher Farbe mit kolloid-gallertigen Pfröpfen.

Leber: (Maße 19, 27, 6 cm), Oberfläche zeigt an verschiedenen Stellen Kapselverdickungen. Zeichnung undeutlich, von gelb-brauner Farbe. Die Gallenblase ist prall gespannt. Die Wandung verbreitert, markig infiltriert, nur die Hals- und Fundusgegend völlig freilassend. Die Schleimhaut ist entzündlich gerötet, zum Teil fehlend. Hirsekorn- bis kirschgroße Cholestearinsteine machen die Gallenblase prall gefüllt. Kein galliger Inhalt. Gallenwege gut durchgängig. Die Portaldrüsen sind bis zu Pflaumengröße geschwellt und fühlen sich derb an. Die Schnittfläche zeigt markige Beschaffenheit. Die selben Veränderungen finden sich an den Lumbal-, Sakral- und Bronchialdrüsen.

Anatomische Diagnose: Struma maligna: Faustgroßer Tumor des rechten Thyroidealappens mit Verdrängung der Trachea nach links und säbelscheidenförmiger Kompression derselben. Umwachsung der rechten Karotis. Status nach Tracheotomie durch den Tumor hindurch und teilweise Entfernung desselben. Infiltrierender Tumor der Gallenblase. Cholestearinsteine. Emphysem und Ödem der Lungen. Hypostase in den Unterlappen.

Hypertrophie des linken und rechten Ventrikels. Infektiöse Milz. Interstitielle Prozesse in den Nieren.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß es sich bei der Gallenblase um ein groß-alveoläres Karzinom vom Typus des Carcinoma solidum handelt. Durch das Karzinom wird eine erhebliche Verdickung der inneren Schichten bewirkt, und zwar erscheint die ganze Dicke der Mukosa und der Muskularis aufgesplittet und völlig von Tumormassen durchsetzt. Dieselben Tumordinfiltrate zeigt die Tunica fibrosa, dagegen erscheinen die beiden äußeren Schichten in ihrer Konfiguration nicht beeinflusst, wenngleich sich wenige längliche und rundliche Tumorzapfen in der Serosa finden. Die

Tumorzapfen bestehen aus einer vielschichtigen Zellage, die an der Basis aus polyedrischen oder kurz zylindrischen polymorphen Elementen mit zahlreichen Mitosen, nach innen aus polyedrischen zueinander abgepaßten Zellen gebildet werden, die zentral plattere Form annehmen und an mehreren Stellen eine deutliche konzentrische Schichtung aufweisen, wobei die Kerne Degenerationserscheinungen zeigen. In den abgeplatteten Zellen sind feinste blaue (Hämatoxylin-Eosin) Körnchen (Keratohyalin) zu sehen. Diese platten Zellschüppchen färben sich sehr intensiv mit Eosin und verraten ihre Hornnatur durch positiven Ausfall der Er n s t s c h e n Keratinreaktion. Stachelzellen lassen sich nicht nachweisen. Die Lymphdrüsen zeigen mikroskopisch durchaus denselben Befund wie der Gallenblasentumor. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß keine Vermehrung des Stromas noch irgendwelche Veränderungen desselben stattgefunden hatte. Untersucht wurden die Portal-, Lumbal-, Sakral- und Bronchialdrüsen.

Der S c h i l d d r ü s e n t u m o r besteht aus Spindelzellen von teilweise auffallender Größe mit sehr langen Kernen, die außerordentlich polymorph sind. Der Tumor zeigt faszikulären Habitus, unscharfe Abkapselung und infiltrierendes Wachstum in das umgebende Fettgewebe und die benachbarte quergestreifte Muskulatur. In der Mitte dieser eingedrungenen Tumormassen liegen in Venen aus roten und weißen Blutkörperchen und Blutplättchen bestehende Thromben, in denen sich Tumorzellen nicht nachweisen lassen. Es zeigt sich jetzt, daß die schon vorher angedeuteten helleren und dunkleren Partien des Tumors sich mikroskopisch genau unterscheiden lassen. Die dunkleren Partien zeigen ausgesprochene Nekrose mit allen charakteristischen Merkmalen, wie Kernzerfall, schlechte Tingierbarkeit. Eine Randzone, die mit der schon vorher angedeuteten makroskopisch sichtbaren Grenzlinie identisch ist, umgibt diese Stellen und zeichnet sich durch Kernzerfall und Leukozyteninfiltrate aus. Den letzteren ist wohl die makroskopische Sichtbarkeit der Randzone zu verdanken. Einige Nekroseherde besitzen keine Randzone, sind jedoch scharf abgegrenzt. An der Seite des Tumors verläuft ein Arterienrohr (Subelavia). Der Tumor reicht hier bis zur Media, von der er sich ziemlich scharf abhebt. Die sich abzweigende Karotis ist völlig vom Tumor eingebacken, doch reicht der Tumor ebenfalls nur bis zur Media. In der Nähe der Karotis umfaßt der Tumor einen Nerv und dringt bis zur äußeren Nervenseide vor. Ausgedehnte strahlenförmige Verkalkungen finden sich in der Umgebung der Gefäße, manchmal in diffus fleckförmiger Anordnung, der eine diffuse krümelige Verkalkung vorausgeht. Durch Elastikafärbung lassen sich nächst der Karotis mehrere Venen, völlig vom Tumor durchsetzt, nachweisen.

Die Vergrößerung des Thyreoidealappens links ist hervorgerufen durch eine hyperplastische Wucherung des Drüsenparenchyms. Rundliche und längliche Bläschen werden von den wuchernden Drüsenzellen gebildet. Neben kleinen mit kolloiden Massen gefüllten Bläschen vervollständigen größere das typische Bild der Struma colloides.

Das grau-weiße Knötchen in der Excavatio vesico-uterina ist mikroskopisch ein Fibro-Myom.

Zum klassischen Bild des Plattenepithelkrebses fehlen dem Tumor der Gallenblase nur die Stachelzellen. Das sonstige Bild stimmt sonst völlig mit dem des Plattenepithelkrebses überein. D e e t z, der über die größte Kasuistik verfügt, legt großen Wert auf den Befund von Stachelzellen bei Plattenepithelkrebsen der Gallenblase, doch rechnet er selbst noch einen Fall mit negativem Befund dazu. Auch anderen Autoren war hierin ein positiver Befund nicht beschieden. Ich glaube die deutliche Charakterisierung des geschichteten Plattenepithels mit Keratohyalinbildung und den zwiebelartigen zu konzentrischen Schichten angeordneten Bildungen sichern die Diagnose Plattenepithelkarzinom. Es fragt sich nun, ob der Mutterboden, d. h. Zylinderepithel, bereits vielleicht durch die Steine als einwirkende Schädlichkeit in Plattenepithel übergegangen war, oder ob die karzinomatöse Umwandlung das Primäre und die Umwandlung in Plattenepithel das Sekundäre war. Die Untersuchung der vom Karzinom nicht ergriffenen Teile der Gallenblase am Hals und am Fundus lassen schönes einschichtiges Zylinderepithel erkennen. Die Zellen zeigen nicht die geringste Abplattung oder wenigstens kubische Form, manche kann man sogar als typische Becherzellen bezeichnen. Da weder eine ektodermale Keimversprengung noch ein Hinüberwachsen von Plattenepithelien in Betracht kommt, so muß zur Erklärung die Metaplasie herangezogen werden. R i b b e r t kann an eine echte Metaplasie nur insofern glauben, als bei benachbartem Ektoderm eine Keimversprengung oder ein Hinüberwachsen zustande kommen kann (Pseudometaplasie L u b a r s c h). In solchen Fällen, wie dem vorliegenden, nimmt L u b a r s c h eine echte Metaplasie, d. h. die Möglichkeit einer Umwandlung von Zylinderepithel unter völliger Aufgabe der Funktion und Gestaltung in Plattenepithel an, während R i b b e r t eine völlige Atypie der Zylinderzelle annimmt, die sie befähigt, unter besonderen Umständen auf unbekannte Weise Plattenepithel zu bilden. Auf eine andere Möglichkeit lenkte W e i g e r t durch C o h n die Aufmerksamkeit, als vielleicht bei entodermalen Zellen katabiotische Prozesse, die durch äußere Momente unbekannter Art ausgelöst würden, eine Rolle spielten. Mein Fall ist eine gute Illustration zur R i b b e r t schen Ansicht, daß niemals schädigende Momente, wie Gallensteine, eine Umwandlung von Zylinder- in Plattenepithelien bewirken könnten,

denn es wäre nicht ersichtlich, warum gerade nur eine Stelle in der Gallenblase die Umwandlung erhalten hat, während die übrigen Teile völlig normales Zylinderepithel tragen, obwohl doch die ganze Gallenblase von Steinen prall gefüllt war und so die Schädigung eine gleichmäßige sein mußte. Zu einer weiteren Deutung, ob sich die Umwandlung im Sinne von *Lubarsch* oder *Ribbert* oder *Weigert* vollzogen hat, sind meines Erachtens im vorliegenden Falle keine Anhaltspunkte gegeben.

Es ist nun noch die Frage zu erörtern, ob im vorliegenden Falle die beiden Tumoren völlig unabhängig voneinander entstanden sind, oder ob sie in gewissem Zusammenhang oder Abhängigkeitsverhältnis zueinander stehen. *Ehrlich* und *Apolant* gelang es, eine allmähliche Entstehung eines Spindelzellensarkoms auf dem Boden längere Zeit fortgesetzter Karzinomimpfungen zu erzielen. Sie nahmen an, daß sich das Sarkom nicht aus den Elementen eines ursprünglichen Mischtumors entwickelte, sondern unter einem bestimmten Einfluß der Karzinomzellen aus dem Krebsstroma hervorgeht. Dagegen hält *Lubarsch* es auch für möglich, daß sich krebsige Epithelzellen in Spindelzellen umzuwandeln vermögen. Die interessanten Beobachtungen von *Ehrlich* und *Apolant* gaben *Lubarsch* Veranlassung einige Fälle aus der Kasuistik zusammenzustellen, die sich im Sinne der experimentellen Resultate zu verhalten scheinen. Unter anderem erwähnt er einen Fall *Goldbergs*, bei dem ein Pyloruskarzinom kombiniert mit Sarkom des rechten Ovariums bestand, und fährt dann fort: „es ist wahrscheinlich, daß es sich um Impf- oder lymphogene Metastasen handelt, bei der eine der erwähnten Umwandlungen der Tumorzellen stattfand“. Ich glaube, daß nach diesem *Lubarsch* diesen Fall ebenfalls dahin deuten könnte, daß auf dem Boden von Karzinom sich Sarkom entwickelt hätte, besonders im Hinblick auf den klinischen Befund (anfangs nur Erscheinungen seitens der Gallenblase, viel später erst seitens der Struma). Abgesehen von den klinischen Argumenten lassen sich rein anatomisch nicht die geringsten Anhaltspunkte für einen solchen Vorgang erweisen. Es bestehen weder Anzeichen oder Veränderungen, die nach der Auffassung *Ehrlichs* und *Apolants* der sarkomatösen Entartung des bindegewebigen Stromas durch die Karzinomzellen entsprächen, noch, wie *Lubarsch* auch geneigt

ist anzunehmen, der direkten Umwandlung der Krebszellen in Sarkomzellen.

---

Zum Schlusse möchte ich nur noch mit einigen Worten die Immunitätsfrage streifen.

Die auffallende Tatsache, daß Karzinomimmunität auch gegen die verschiedenen Formen des Sarkoms und umgekehrt besteht, drängt die Frage auf, warum bei multiplen primären malignen Geschwülsten, die doch meistens sicherlich nicht zu völlig gleicher Zeit beginnen, der zuerst auftretende Tumor nicht so weit immunisierend wirkte, um das Entstehen einer neuen malignen Geschwulst zu verhüten, was in gewissem Gegensatz steht zu den künstlichen Immunisierungsversuchen bei Mäusen. Betrachtet man jedoch die Resultate der experimentellen Forschungen sowohl in bezug auf die künstliche als auch auf die der athreptischen Immunität, so lassen sich dieselben doch in Einklang bringen mit den Erfahrungen am Leichentische. Die Giftfestigkeit ist bei diesen Versuchen niemals eine absolute gewesen. Man kann nur daran denken, daß sich die relative Seltenheit der Fälle von primären malignen Geschwülsten dadurch erklären läßt, daß in diesen Fällen analog dem Versagen in wenigen Fällen beim Experimente die Immunisierung durch den erst aufgetretenen Tumor aus unbekannten Gründen nicht eingetreten ist.

---

## XVII. Über Pleuratumoren.

Von  
Professor Dr. Ribbert in Bonn.  
(Hierzu 1 Textfigur.)

---

Wenn man kurzweg von Tumoren der Pleura redet, so meint man die in ihr und aus ihr sich entwickelnden primären Neubildungen.

Welche Arten von Tumoren können nun aus der Pleura selbst abgeleitet werden? Die Beantwortung der Frage hängt eng zusammen mit der anderen: Aus welchen Gewebearten und zelligen Elementen besteht die Pleura? Denn im allgemeinen werden die Elemente eines Organes durch ihr Wachstum nur homologe Neubildungen erzeugen.