

(Aus Finsens med. Lichtinstitut, Kopenhagen.)

Studien über Haut-Epithel-Atypie bei Krebs- und Granulationsgewebe und die diagnostische Verwendung der Kerngröße.

Von

K. A. Heiberg.

(Eingegangen am 28. Juni 1921.)

Bei spinocellulärem Carcinom begegnet man bekanntlich dem Umstand, daß diese Krebsform trotz ihrer Malignität nur eine durchschnittlich geringe, ja zweifelhafte celluläre Atypie aufweist, selbst wenn man gewohnt ist, sehr viel Gewicht auf die oft stark hervortretende abnorme Verhornung und die „Epithelzwiebeln“ zu legen.

Nun trifft es sich so unglücklich, daß der Eckstein der Krebsdiagnose, das invasive-heterotope Wachstum, die Proliferation in die Tiefe, bei der Haut nur mit der äußersten Vorsicht beurteilt werden darf. Alle Arten von Entzündungsprozessen neigen sehr zu atypischer Epithelproliferation, die auch etwas in die Tiefe greifen kann, ebenso wie sie „Epithelzwiebeln“, „Hornperlen“ bilden kann.

Es ist hinreichend bekannt, daß nicht zum wenigsten der Lupus dieses Verhalten oft aufweist, wie auch die Beobachtungen am Material des Lichtinstituts gezeigt haben.

Es gibt jedoch einen Punkt bei der Atypie, den man billigerweise gerade bei der Haut zur genaueren Untersuchung aufnehmen könnte, da er bei Krebs mit anderer Lokalisation genügend sichergestellt ist, aber gerade hier wohl größere praktische Bedeutung haben könnte.

Ich meine das eigentümliche und vom Normalen ganz abweichende Bild, das die Kernmessungen aufweisen.

Verf. untersuchte seinerzeit die Kerngröße der Carcinome in einer Arbeit im Nord. Med. Arkiv 1908, 2, Nr. 4.

Es sind nicht nur einzelne Kerne, die sich größer erweisen als man normalerweise findet, sondern die Kerngröße hat auch durchschnittlich zugenommen.

Ordnet man die gefundenen Maße der einen oder der anderen bestimmten Form in Rubriken, so findet man gleichzeitig, daß die Resul-

tate stark variieren: man findet eine verhältnismäßig große Anzahl von Zahlrubriken repräsentiert.

Als Beispiel kann folgende Tabelle über die längsten Durchmesser von 50 Zellkernen bei 3 Fällen von Lebercarcinom dienen:

Meßstriche:																		
5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
Mikromillimeter:																		
$\frac{3}{4}$	$\frac{4}{5}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{6}{7}$	$\frac{7}{8}$	$\frac{8}{9}$	$\frac{9}{10}$	$\frac{10}{11}$	$\frac{11}{12}$	$\frac{12}{13}$	$\frac{13}{14}$	$\frac{14}{15}$	$\frac{15}{16}$	$\frac{16}{17}$	$\frac{17}{18}$	$\frac{18}{19}$	$\frac{19}{20}$	$\frac{20}{21}$	$\frac{21}{22}$
(gewöhnl. Leberzellerkerne von derselben Leber				1	2	7	8	6	5	9	5	1	2	3		1		1
(gewöhnl. Leberzellerkerne von derselben Leber	2	7	33	6	2)													
				1	2	4	10	10	8	6	4	2	3					
				2	21	16	9	2)										

In meiner Besprechung dieser Verhältnisse hob ich hervor, daß über eine gewisse Verbindung zwischen Kerngröße und Sekretion hinaus es im wesentlichen an guten oder genauer aufgeklärten Analogien von anderswo fehlte.

Borst (Sitzungesber. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg, 1910: Die Kerngröße der Krebszellen) und sein Schüler Nomicos (vgl. Untersuchungen über die Kerngröße, insbesondere bei Carcinom, Würzburg 1910) bestätigten die gefundenen Resultate an einem größeren Material.

Die vorherrschende Größe innerhalb des Krebsgewebes wurde festgestellt, wonach die Kerne dieses Typs gemessen wurden. Als ein Beispiel: Die Kerne in normaler Mamma (7 Fälle): 10 Meßstriche¹⁾ \times 8 Meßstriche (1 Meßstrich = 0,75 Mikromillimeter); Cancer solidum simpl. mammae (15 Fälle): 14 \times 10 usw.

Wenn auch diese Autoren nichts für jedes Carcinom einer bestimmten Gruppe absolut Spezifisches finden, so zeigt sich doch, daß die Kerne in vielen Carcinomen faktisch größer als die Kerne in dem Gewebe sind, dem sie ähneln, und auch meist größer als bei anderer Atypie.

Auch Borst hat besonders auf die starken Schwankungen innerhalb der Kernmasse Gewicht gelegt. „Bei keiner anderen Form von Epithelneubildung ist eine solche Variabilität festzustellen, wie beim Krebs.“

Die Sache gewann an Interesse durch Boveris Betonen des nahe liegenden Zusammenhangs zwischen den Unregelmäßigkeiten im Verhalten der Chromosomen und der vermehrten Kerngröße der Geschwulstzellen (Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren, Jena 1914). Die Kerngröße erweist sich als proportional mit der Chromosomzahl.

¹⁾ Zum Zweck des Vergleichs ist hier auf die im übrigen angewandte Einheit umgesetzt. — Es handelt sich um Länge- und Querdurchmesser.

Eine wirklich gute Analogie von anderswoher für ein bisher vermißtes Verständnis scheint hier zuwege gebracht.

Boveri versuchte das Zellwachstum der malignen Geschwülste von besonderen Kernveränderungen abzuleiten, die durch Entstehen von Unregelmäßigkeiten in den Chromosomteilungen geschaffen werden sollten. Bei den höheren Organismen nimmt man nicht, wie bei den Protozoen an, daß die Chromosomen alle die gleichen Eigenschaften haben. Sind nun erst Chromosomen verlorengegangen, während die Teilungen fortgesetzt werden, so werden diese nicht wieder ersetzt, und das Gleichgewicht zwischen ihnen kann dabei unter einer oder der anderen Form ständig in Richtung des unbegrenzten Wachstums gestört sein.

Während nun mancherlei anderes in der Geschwulstlehre umstritten ist, herrscht Einigkeit darin, daß eine anscheinend nur ganz vorübergehende Beschädigung sowohl wie eine chronische Irritation unter gewissen Umständen zur Entstehung eines Tumors führen kann. Wo nun eine Läsion einer oder der anderen Art die Ursache gewesen ist, wird man daran erinnert, wie mechanische, thermische und andere Einflüsse bei Experimenten an niederen Tieren zur Hemmung der Zellteilungen führen können, ohne daß die Entwicklungsmöglichkeit schwindet, sondern hier entstehen tetrapolare Mitosen. Bei Gewebszellen muß nun weiter eine Irritation dazu kommen; es ist hier nicht wie bei Eizellen ein ursprünglich innewohnender Wachstumsdrang, der die Teilung bewirken kann, und es kann natürlich lange Zeit vergehen, bis sie im ursprünglich gesunden Gewebe hervorgerufen wird,— oder sie kommt vielleicht gar nicht zustande.

Bei einer traumatischen Genese eines malignen Tumors kann man an zwei Stadien denken. Erst Beschädigung einer Zelle, dann eine Irritation, die eine unterbrochene Zellteilung unter der Form einer pluripolaren Mitose sich fortsetzen läßt.

Was eine chronische Irritation betrifft, so verursacht eine solche Regenerationsphänomene und damit Zellwachstum, wodurch auch infolge der zahlreichen Zellteilungen günstige Voraussetzungen geschaffen werden, wenn gleichzeitig die Irritation die abnormen Mitosen vermutlich fördern kann.

Mechanische, thermische und toxische Einflüsse können pluripolare Teilungen im Seeigelei hervorrufen.

Die Analogie besteht dabei darin, daß chronische Irritationen den Anlaß zur Entstehung von Krebs geben. Die Irritation bewirkt chronische Entzündung und zahlreiche Zellteilungen; werden die schon halb verunglückten Zellteilungen durch fortgesetzte Irritation aufs neue zur Teilung getrieben, ist eine günstige Gelegenheit gegeben, daß „kankrösse oder sarkomatöse Urzellen“ entstehen.

Auf die veränderte Zahl der Chromosomen in Carcinomen ist man seit langem aufmerksam. Boveri hat nun durch Untersuchung von Seeigellarven gezeigt, daß die Kerngröße der Chromosomzahl proportional ist; andere haben das gleiche für Wirbeltiergewebe betont. Als bedeutungsvoll für die Hypothese von den Abnormitäten der Chromosomen sieht dabei Boveri des Verfassers und die späteren Angaben über die durchschnittlich vermehrte Kerngröße der Geschwulstzellen an.

Nach Boveri ist das Vorkommen gewisser eigentümlicher asymmetrischer Mitosen — seinerzeit bekanntlich von v. Hansemann betont — nicht etwas, das an und für sich mit der Genese des Tumors selbst in Verbindung steht, wenn es auch allerdings ein Symptom ist, daß die Zellen krank sind. Indessen erinnert man sich ja dabei daran, daß eine Tendenz zu abnormer Chromatinverteilung vorhanden ist, — wie es wohl auch gerade diese ist, die die Bildung der Urzelle des Geschwulstgewebes mit sich geführt hat.

Aber nach Boveri kann dagegen das Wachstum des Tumors selbst nur durch reguläre bipolare Mitosen vor sich gehen. Die asymmetrischen Zellteilungen gehen allerdings meist zugrunde, aber man kann natürlich sich denken, daß sie noch zu einem anderen Typ führen. Bei 1. den atypischen Mitosen, bei 2. der großen Variabilität zwischen den einzelnen Zellen (wie sie besonders deutlich in den Schwankungen der Kerngröße ausgemessen werden kann), und bei 3. den ausgedehnten Degenerationsphänomenen sieht Boveri nur drei Glieder ein und desselben Prozesses. Die in den Geschwulstzellen auftretenden abnormen Mitosen bringen mit ihrer quantitativ variierten Chromosomverteilung Zellen mit sehr verschiedenen Kerngrößen hervor, aber es handelt sich hier überwiegend um Zellen, die ihren ursprünglichen Geschwulstzelltyp eingebüßt haben und Typen von nur begrenzter Lebensfähigkeit darbieten.

Was nun die Haut betrifft, so sehen Nomicos' erwähnte Untersuchungen in schematischer Zusammenfassung folgendermaßen aus (es handelt sich, wie gesagt, um den Durchschnitt der Messungen der „vorherrschenden“ Größe, woran bei Zusammenstellung mit den hier später mitgeteilten Untersuchungsergebnissen erinnert werden muß, da allzu genaue Vergleiche also nicht vorgenommen werden können).

Die Kernmaße (Länge und Breite) sind des Vergleichs wegen auf die hier im übrigen gebrauchte Einheit (Meßstriche) umgesetzt, die gleich 0,75 Mikromillimeter ist.

Normale Haut: 11×9

Granulome und Papillome: 13×10

Carcinome: 15×11 .

Es muß die ergänzende Bemerkung hinzugefügt werden, daß Nomicos' in etwa der Hälfte der Fälle darauf aufmerksam macht, daß gleichzeitig auch sehr große Kerne vorhanden sind.

Es ist weniger wesentlich zu diskutieren, ob vielleicht einzelne von Nomicos' 26 Fällen zu einem anderen Typ als dem gewöhnlichen „spinocellulären Carcinom“ gehören könnten. Die Neigung der einfachen atypischen Proliferationen, eine Zwischenstellung einzunehmen, macht gleichwohl den Durchschnitt der vorherrschenden Kernlänge als absolut geltendes diagnostisches Hilfsmittel in einem Teil der Fälle unanwendbar, wie das sich bei genauerer Prüfung von Nomicos' Zahlen ergeben wird, und worauf ich selbst auch später noch verweisen werde.

Nach Nomicos' Untersuchungen ist es von geringerem Interesse, nur zu konstatieren, daß die Kerne der spinocellulären Krebszellen größer als die normalen Gewebskerne sind, die ihr Ausgangspunkt sind; diese Konstatierung ist nun gründlich bei Nomicos geschehen, und ist natürlich auch hier wieder bestätigt.

Es scheint jedoch von Wert, die Frage zu erheben, ob man nicht in durchführbarer Weise das Verhalten diagnostisch sollte ausnutzen können, d. h. in welcher Ausdehnung es sich machen läßt, das Kennzeichen gegenüber der Atypie aus anderer (nicht krebsiger) Ursache zu gebrauchen, die in dieser Richtung unglücklicherweise gerade die Mittelstellung einnimmt.

Das Verhalten der Kerngröße bei Hautcarcinomen ist da eine Frage, die mehr als ein nur theoretisches Interesse hat. Fragen von praktischer Wichtigkeit könnten daran geknüpft sein. An wenigen Stellen kommt man so oft wie hier zweifelhaften, aber höchst bedeutungsvollen Bildern gegenüberzustehen. Darauf ist oft genug hingewiesen. Die celluläre Atypie bei Plattenepithelkrebs ist, wie oben erwähnt, oft weniger hervortretend, und es ist also gerade hier ein Gebiet, wo Anlaß sein könnte, die Erkennung jeder Abweichung zu schärfen zu versuchen.

Was hier Schwierigkeiten macht, ist, daß in der Nähe des Entzündungsprozesses Neigung zu unregelmäßiger Epithelproliferation besteht, einfache Atypie, auch mit Vorkommen von Epithelzwiebeln (Hornperlen).

Und da man gerade auch in der Haut Carcinome auf Grundlage tuberkulöser und chronischer Prozesse aller Art, von Ulcerationen und alten Fistelgängen sich entwickelt sieht, werden sich notwendigerweise, und ja auch bekanntermaßen, Schwierigkeiten erheben können.

Es muß jedoch zunächst einen Augenblick an die besonderen Probleme und Verhältnisse erinnert werden, die der eigentümliche Bau

der Haut mit sich führt. Es sind hier in Wirklichkeit gewisse besondere Schwierigkeiten, die die Haut insofern für Untersuchungen über Kerngröße verhältnismäßig weniger geeignet machen; dafür spielt aber, wie gesagt, das praktische Interesse hier eine Rolle.

In den verschiedenen Hautschichten finden sich, wie bekannt, die verschiedenen Stufen in einer Entwicklung, die von unten nach oben fortschreitet. In der untersten Zellschicht — dem *Stratum cylindricum s. basale* — geht das Wachstum vor sich. Hier ist nicht allein die Form, sondern auch Größe und Aussehen ein anderes als später-hin.

Was die Größe der Kerne betrifft, so haben die tiefsten Zellen, besonders die differenzierteren Hautgebiete, oft schlanke und, im Verhältnis dazu, lange Kerne, z. B.¹⁾ 13×4 ; 13×3 ; 12×4 ; 11×4 ; 10×5 ; 10×4 ; 9×5 u. ä.

Nicht allein die Zellen, sondern auch die Kerne werden normalerweise im *Str. spinos.* größer als sie im *Str. cylindricum (basale)* waren.

Im *Stratum spinosum* wird z. B. 13×7 eine häufige Zahl sein, aber größere oder geringere Länge oder Breite wird auch vorkommen.

Was das Aussehen betrifft, so nimmt bekanntlich die Färbbarkeit des Protoplasmas für basische Farbstoffe unter der Verschiebung der Zellen zur Oberhaut ab. Die Zellkerne werden gleichzeitig lichter und charakterisieren sich als mehr „blasenartig“, wenn die normale Altersentwicklung, die „Homogenisierung“, wie man diesen Prozeß genannt hat, fortschreitet.

Hat man nun carcinomverwandelte Zellen vor sich, muß man sich diese als so gut wie sicher ursprünglich dem *Str. cylindricum* angehörend denken, doch in vielen Fällen in der Entwicklung bereits weiter fortgeschritten, ohne daß es sich bei den abnormen Lagerungsverhältnissen immer entscheiden läßt, wohin sie nun im Augenblick gerechnet werden sollen, ein Umstand, der für spätere Betrachtungen von Bedeutung ist.

Die Verwandlung zum Carcinom bewirkt an sich eine vermehrte Größe, ebenso wie das die Entwicklung macht; aber zwei Dinge konkurrieren, den Ausschlag zu geben, da die Carcinomzellen sich auch auf eine Weise entwickeln, die auf ihre Art der gewöhnlichen Verwandlung solcher Zellen während der Entwicklung zur Oberfläche hin entsprechen.

In die Untersuchung wurden 40 spinocelluläre Carcinome der Hautklinik einbezogen.

Die Auswahl war willkürlich. Es konnten Fälle mit sehr schwacher oder fast fehlender Verhornung darunter sein; Fälle mit im übrigen abweichenden Typen sind natürlich nicht mit aufgenommen, da sie ent-

¹⁾ Die Maße sind, wie sonst hier, in Meßstrichen angegeben; 1 Meßstrich = 0,75 Mikromillimeter.

weder größere Atypie darbieten oder in anderer Weise ein so besonderes Gepräge haben, daß sie in diesem Zusammenhang kein Interesse haben und woandershin gehören.

Die Lokalisation betraf in 13 Fällen die Lippengegend; sonst die Haut selbst, besonders die des Gesichts (Zungencarcinome wurden zum Beispiele also nicht berücksichtigt).

Es würde zu weit führen, auf jeden einzelnen Versuch genau einzugehen, der gleichzeitig gemacht wurde, neue Grenzlinien zwischen Cancer und Atypie aufzustellen. (Ob die Kernvariation bei Atypie vom selben Typus wie bei Krebs ist? — Mit der Kernvariation ist es indessen aus Gründen, die aus obigem deutlich sein werden, schwer etwas zu tun zu haben, da „normalerweise“ zwei Größentypen vorhanden sein müssen; aber vor allem wird die Untersuchung undurchführbar und daher unpraktisch. Es wird aus einer solchen Untersuchung gleichzeitig hervorgehen, daß einige Kerne sehr groß sind, ein Resultat, zu dem man ja, wie das auch gezeigt werden soll, auf leichtere Weise kommen kann.

Die Volumenverhältnisse sind von großem Interesse; wie man sehen wird, sind auch die Querdurchmesser mitgenommen, ebenso wie bei Nomicos.

Die Kernkörperchen, auf die man auch sonst die Aufmerksamkeit hingelenkt hat, lassen sich auf diesem Gebiet nicht als Unterscheidungsmerkmal einigermaßen mit Erfolg verwenden.

Es kann auch nichts nützen, dem Vorkommen von Stellen nachzuforschen, wo sich ein augenscheinlich frisches Wachstum findet, u. a. weil eine solche Stelle nicht immer gefunden werden wird.)

Es muß jedoch noch etwas bei dem Entwicklungsgang der Untersuchung verweilt werden.

Wie gesagt, muß man sich die Carcinomzellen ursprünglich vom Stratum cylindricum ausgehend denken. Es lag daher nahe, seinen Ausgangspunkt für die Untersuchung hier zu nehmen und das Verhalten allein dieser Schicht klarzulegen.

Der Unterschied zwischen Normal und Cancer ist auch oft gut genug für das gut charakterisierte Str. cylindricum.

Einige Beispiele an leicht aufgefundenen großen Kernmassen im Str. cylindricum bei Carcinom sollen hier angeführt werden — man erkennt den Unterschied vom Normalen durch Vergleich mit oben:

15 × 8	17 × 11	18 × 12	19 × 6	15 × 10	16 × 13
14 × 8	15 × 15	12 × 10	17 × 5		
13 × 10					
13 × 8	usw.				

Für Kerne in aufeinander folgenden Zellen, z. B.: 15 × 8, 13 × 8, 15 × 10, 10 × 7, 15 × 9, 11 × 7 usw.

Der Unterschied vom Normalen ist jedoch nicht immer vorhanden, die Atypie kann ähnliche Verhältnisse¹⁾ zeigen, aber beinahe das Unangenehmste ist doch, daß eine präsentable, unveränderte Grenzschicht nicht immer leicht zu finden ist, weder bei Carcinom noch bei Atypie. Die Überproduktion von Zellen und die ausgedehnte Reifung führt oft für beide die erwähnten Zustandsformen herbei, entweder, daß die stratum-spinosum-ähnlichen Zellen — mit dem hellen Aussehen und der größeren Breite — die Grenze zum Bindegewebe einnehmen, oder es kann sich auch zeigen, daß die Grenzschicht zusammengefallene und geschrumpfte Kerne hat (mit einer Längsachse, die zur Grenzlinie parallel gestellt ist).

Ein typisches Stratum cylindricum, Pallisadenschicht, Grenzschicht, kommt in vielen Fällen, also sowohl bei Cancer als auch bei Atypie, nicht zur Untersuchung.

Dieser Weg zur Unterscheidung von Cancer und einfacher Atypie mit Hilfe von Kernmessungen mußte als recht ungangbar angesehen werden, soweit eine durchführbare und praktische Methode in Frage kommt.

Wie sich zeigte, scheint eine solche dagegen auf andere Weise erreicht werden zu können.

Zunächst müssen jedoch die an einer großen Reihe von Fällen einfacher Atypie angestellten Untersuchungen (Lupus, Proliferationen und Ulcerationen verschiedener Art) besprochen werden. Wenn hier keine Zahlen über untersuchte Proben dieser Art angeführt werden, so geschieht das, weil sich gerade zeigte, wie willkürlich die Bestimmung der Grenze dafür ist, was man bei einer Untersuchung wie dieser mitnehmen soll.

Die Sache ist nämlich die, daß Kernmaße höher als normal sich selbst bei recht atypischen Bildern oft durchaus nicht fanden. Dies ist ja an sich von großem Interesse, aber nur da, wo die Maße größer als die normalen sind, ist eine bestimmte Indikation, die die Bilder in die Untersuchung einzubeziehen berechtigt. Der Unterschied in den Kernmaßen zwischen normalen Maßen und Maßen bei Cancer ist ja freilich deutlich genug.

Um was es sich handelt, soll jedoch durch ein paar Beispiele illustriert werden — und gerade die größten Kernmaße (Längen- und Querdurchmesser) war es möglich, innerhalb der einfachen Atypie zu finden. (Die Zahlen sind zustande gekommen durch Messen über die Schnitte hin, indem die größten Kerne ausgesucht wurden.)

¹⁾ 2 Fälle von Atypie bei Lupus:

13 × 7	bzw.	15 × 9
15 × 8		13 × 7
13 × 8		15 × 8
15 × 8		16 × 7
17 × 7		15 × 6
17 × 8		13 × 8

usw.

	Atypie ohne Ver- mehrung der Kernmaße	Atypie mit Ver- mehrung der Kernmaße	Atypie bei Lupus	Atypie bei Rupia luetica	Atypie bei Lupus
am häufigsten			16 × 10	13 × 10	18 × 11
			15 × 10	14 × 10	19 × 9
			16 × 13	20 × 10	16 × 11
			17 × 12	18 × 15	15 × 10
			20 × 13	17 × 13	19 × 8
			19 × 12	16 × 7	18 × 8
			16 × 12	14 × 12	15 × 10
			18 × 10	15 × 10	15 × 8
			17 × 12	16 × 7	14 × 9
			18 × 13	13 × 11	16 × 8
			16 × 12	13 × 9	17 × 10
				13 × 8	16 × 8
					18 × 11
					15 × 8
					16 × 9
					15 × 12
					14 × 10
					15 × 12
					17 × 12
					15 × 13

Die Untersuchung der Kerne bei Carcinom ergab dagegen folgendes Resultat, wenn man gleichfalls über einen Schnitt, die größten Kerne aufsuchend, hinmaß.

Anzahl der Fälle	Höchste Kernmaße kleiner als 20 Meßstriche	Höchste Kernmaße 20 Meßstriche	Höchste Kernmaße größer als 20 Meßstriche
	5	14	21
(darunter 1 Lippencarcinom)	(darunter 6 Lippencarcinome)	(darunter 6 Lippencarcinome)	

Hier konnte also die Vergrößerung d. Kerngröße im Verhältnis zur einfachen Atypie

zur einfachen Atypie
diagnostisch nicht
verwendet werden.
(Die Vergrößerung zu
normalen Kernmaßen
war deutlich genug.)

Hier war die dia-
gnostische Anwendung
nur mit einiger Vor-
sicht möglich.

Carcinoma spinocellulare:

I. Ohne Vergrößerung im Verhältnis zur Atypie.

2 Beispiele:

12 × 11	18 × 13
14 × 12	14 × 11
15 × 12	16 × 10
15 × 10	15 × 11
15 × 7	12 × 10
18 × 10	15 × 12
usw.	usw.

II. Höchste Kernmaße 20 Meßstriche.

4 Beispiele:

15×12	15×12	15×10	18×13
15×13	17×8	13×8	20×15
16×11	17×12	12×10	18×10
20×10	20×15	15×10	17×13
18×12	20×11	19×8	19×10
17×14	19×8	16×11	15×12
18×10	17×13	20×16	usw.
20×12	19×10	20×12	
20×14		usw.	usw.
15×14			
15×15			
13×10			
13×8			
15×10			
15×11			
15×12			
15×13			
18×13			

III. Vergrößerung im Verhältnis zur Atypie.

9 Beispiele:

15×13	19×15	15×10	21×14
17×12	20×14	18×10	20×15
26×15	16×13	15×9	21×13
17×15	19×15	19×10	15×13
20×18	20×14	20×11	21×14
18×10	21×15	16×11	21×13
18×12	20×12	20×10	24×15
27×22	22×10	25×10	
28×19	20×15		
23×18	18×16		
19×11			
26×15			
23×10	18×14	20×14	25×12
21×12	18×13	15×14	20×12
23×18	22×15	20×17	24×12
15×10	19×13	22×12	usw.
20×15	17×11	usw.	
23×11	22×10		
usw.			

Wo es sich um Kerne mit deutlichem Kontur handelt, wurde nicht außen um sie herumgegangen, selbst wenn sie als „aufgeblasen“ oder „angeschwollen“ angesprochen werden konnten; es besteht hier keine scharfe Grenze vom Stratum-spinosum-Stadium; nur wo man dem Bilde nach von amitotischer Zellteilung reden könnte, darf man von den betreffenden Kernen absehen.

Daß man bei fortgesetzter Untersuchung von Gruppe I zu II oder III überführen kann, wie von II zu III, haben weitere Untersuchungen

des Materials von Gruppe I und II gezeigt. Etwas wird doch auch so in Gruppe I und II verbleiben, und die Frage ist hier das praktisch leicht Durchführbare, das für die Diagnose leicht Anwendbare, und dem Anstrich, was erreicht werden kann, soll aus diesem Grunde keineswegs ein zu heller Ton gegeben werden.

Mit Rücksicht auf die praktische Ausführung ist es ein Vorteil, auf 1 Meßstrich = 0,75 eingestellt zu haben, da man so sofort mit den hier angeführten Zahlen vergleichen kann. Hat man ein Okular mit einer weniger feinen Einteilung, kann man bekanntlich halbe Meßstriche gebrauchen (Umsetzung auf Mikromillimeter findet sich in der allerersten Tabelle).

Wer mit Messungen bekannt ist, wird natürlich fragen, ob das, daß 20 E gerade als Grenze genommen sind, bedeutet, daß die Genauigkeit, womit gearbeitet ist, in Wirklichkeit geringer war als man glauben sollte, seitdem die „runde“ Zahl sich bildete. So etwas ist jedoch nicht der Fall. Sowohl 21 als auch 19 Meßstriche waren Zahlen, die reichlich vorkamen. Auffällig viele Carcinome hatten in Wirklichkeit die oberste Grenze für die Kernmaße hier, während sie — ganz isoliert — im allgemeinen das Höchste war, was bei den Atypien vorkam.

Man fand keine Maße wie die bei Carcinom stark gehobenen bei Atypie. So hohe Maße sind nicht bei atypischen Proliferationen vorhanden, mögen sie nun vom Lupus oder von anderswoher stammen; die Maße sind hier deutlich genug kleiner.

Als Resultat der Durchsuchung von 40 Fällen von spinocellulärem Hautcarcinom ergab sich also, daß sich keinerlei Formulierung finden ließ, die leichter und praktischer war als der rein technisch an und für sich einfache Modus, einige wenige der größten ovalen oder runden Kerne im suspekten Gewebe nach dem Längsdurchmesser zu messen.

Dabei wird sich zeigen, daß man oft sehr hohe Maße bekommt, und Maße größer als 15 Mikromillimeter (20 Meßstriche) findet man nur bei Cancer.

Die Frage, die sich ergab, war, welche Antwort eine praktische durchführbare Untersuchung gibt:

Der positive Befund — die sehr großen Kerne — sind beweisend. Findet man diese, so handelt es sich nicht um eine einfache Atypie. Der negative Befund ist dagegen — jedenfalls bei der hier angewandten diagnostischen Arbeitsmethode — als Unterscheidungsmerkmal nicht brauchbar. Und selbst wenn man eine größere Arbeit darauf verwendete, würde das wohl kaum immer zum Ziele führen.

Es wurde oben erwähnt, daß zwei Dinge bei Carcinom. spin. der Haut konkurrieren können, um Vermehrung der Kerngröße hervorzurufen. Die zwei in Rede stehenden Umstände summieren sich wohl

so oft, um den besonders starken Ausschlag bei einigen Kernen hervorzurufen.

Es ist auch trotz aller darauf gerichteter Aufmerksamkeit nicht gelückt, Richtungslinien dafür zu ziehen, aus welcher Ursache die größten Kerne mit so großer Leichtigkeit in einigen, nicht in anderen Fällen gefunden werden. Der Lippenkrebs gehört so, wie erwähnt, durchaus nicht immer zur Gruppe III usw.

Was nun den Sitz der Größenveränderung betrifft, so sind es oft ausgesprochen die „*spinousum-geänderten*“ Zellkerne, die stark verändert sind, aber es können doch auch die in dieser Richtung nicht sehr veränderten Zellkerne sein, die die besonders großen Maße darbieten.

Diagnostisch ist es von Interesse, daß selbst die kleinen und beginnenden Carcinome den behandelten Aufbau zeigen können.

Folgt man Boveris Gedankengängen, so muß man sich erinnern, daß recht tiefliegende Verschiedenheiten vorhanden sein können, selbst wenn der Carcinomtyp an und für sich in der Hauptsache derselbe ist.
