

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut Nr. II der kgl. ung. Pázmány-Péter-Universität in Budapest. — Vorstand: Prof. *E. Krompecher*.)

## Beitrag zu den Gewebsveränderungen nach Teerpinselung.

Von

Dr. Andreas Korényi,  
Assistent.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. November 1926.)

Die Erfahrung, daß bei Arsen-, Anilin-, Paraffin- und Teearbeitern, bei Betelnußkauern, bei den Einwohnern Kaschmirs, die in der kalten Jahreszeit unter dem Gewande mit trockenem Kamel- oder Jakmist geheizte Behälter tragen, sich an der der Schädigung ausgesetzten Stelle Carcinome entwickeln, führte zu der Annahme, daß bei einer gewissen Gruppe von Carcinomen exogen-carcinogene Reize von kausal-genetischer Bedeutung sind. Yamagiwa stützte diese Hypothese experimentell, indem er durch Teerbehandlung bei Tieren Epithelwucherungen erzeugte, die morphologisch dem menschlichen Carcinome ähnelten.

Das Teercarcinom ermöglichte es uns, die Stufen der Umwandlung zur Bösartigkeit des Epithels von Schritt zu Schritt zu verfolgen. Ihnen ist es zu verdanken, daß wir diese Umwandlung des experimentell zur Wucherung gezwungenen Epithels beschleunigen oder verzögern können. Das auf experimentellem Wege hervorgebrachte Carcinom ermöglichte es, den Einfluß der Konstitution, der lokalen Disposition, des Verhältnisses der inneren sekretorischen Organe zu den Carcinomen genauer zu erforschen. Das Teercarcinom bestätigte uns die große Wichtigkeit der vorsichtigen Beurteilung und Bewertung der Unruhe in der Anordnung der Epithelzellen, ihres Austretens aus dem normalen Rahmen, in dem Sinne, daß diese Ereignisse immer die Gefahr der Carcinombildung in sich tragen können. Das Teercarcinom bestätigte auch die wichtige Rolle der Epithelregeneration bei der Krebsbildung.

Meine 10 Monate dauernden und mit 10 Kaninchen vorgenommenen Versuchsergebnisse bestätigen in bezug der Erscheinungsformen und der Entwicklung des Carcinoms, in allem die durch *Deelman* festgesetzten Tatsachen, mit Ausnahme eines Falles, der diesem Aufsatze zugrunde liegt.

Das zu Anfang der Pinselung 3 Monate alte Kaninchen war wahrscheinlich eine Kreuzung der belgischen und der wiener blauen Rasse. Gewicht zu Beginn des Versuches 1250 g. Im Anfang bekam es — im Rahmen einer anderen Versuchreihe — 6 Monate lang täglich 1 g Cholesterin. Die Ohren des Kaninchens waren dünn, zart, in der Mitte fast pergamentartig. Die größeren Blutgefäße waren gut durchscheinend. Die Ohren waren an ihrer äußeren Fläche ganz mit grauen und weißlich-grauen Haaren bewachsen. Ähnlich verhielt sich der Rand der inneren Fläche, hingegen waren in der Mitte der inneren Fläche nur feine, weiße Flaumhaare zu sehen. Das gut entwickelte und genährte Kaninchen blieb während des ganzen Versuches in bester Verfassung. Die Nahrung, die aus Krautblättern, Hafer, Mais, Brot und Heu, in Winterszeiten zuweilen auch aus Wasser bestand, verzehrte es immer mit bestem Appetit.

Zur Pinselung benützte ich den gewöhnlichen, käuflichen Steinkohleenteer, jeden 2. Tag. Wöchentlich einmal wurde das Ohr mit Xylol oder Benzin gewaschen. Gepinselt wurde es  $7\frac{1}{2}$  Monate lang.

Am Ende der 2. Woche ließ das Kaninchen das gepinselte Ohr hängen. Es war *heißer* als das nichtgepinselte, und es behielt diese Eigenschaft bis zu Ende des Versuches. Die Haare verschwanden bis zu Ende der 4. Woche, abgesehen von einem dünnen Streifen am Rande des Ohres, vollkommen. Während der 5. Woche bemerkte man *eine Anschwellung* des Ohres, die dann ihren Höhepunkt am Ende der 5. Woche erreichte, indem das Ohr ungefähr auf das 5fache der ursprünglichen Dicke anschwoll. Das Ohr war heiß und ödematos, behielt den Fingereindruck. Der Druck des Ohres schien dem Tiere keine Schmerzen zu bereiten. 8—10 Tage später ging die Anschwellung ungefähr auf ihre Hälfte zurück, doch blieb das ganze Ohr starr. Diese Starrheit nahm später noch zu. Gegen Ende des Versuches bereitete das Biegen des Ohres dem Kaninchen deutlich Schmerzen. In der letzten Zeit zeigte sich auch bei einfacher Abwaschung Schmerhaftigkeit. Am Ende der 6. Woche waren an der Wurzel der Ohrmuschel im medialen Winkel 2 *linsengroße harte* grauweiße und glänzende *Vorwölbungen* zu sehen. Die später entstandenen waren zu Anfang nicht größer als ein Stecknadelkopf und wurden nicht größer als eine Erbse. Das Wachstum der letzteren war sehr langsam, und als die Eiterbildung begann, entstanden auf jeder an 1 bis 2 Stellen kleine oberflächliche Geschwürsbildungen, die bei Berührung stark bluteten.

Die zuerst entstandenen Neubildungen zeigten ein ständiges und rasches Wachstum; ihre Oberfläche war glatt, ihre Konsistenz weich. In der Mitte des 4. Monates waren sie schon bohnengroß und saßen an einem ausgeprägten sehr kurzen Stiel; unter ihnen zeigte das Epithel auf einer ca. hellergrößen Fläche eine flache Erhebung aus der Oberfläche des Ohres, so daß die beiden gestielten Neugebilde in der Mitte dieser Fläche saßen. Diese Fläche zeigte ein langsames Wachstum, war hart, zu Ende des Versuches ca. 3—4 mm dick, stellenweise geschwürig und blutete stark bei der Reinigung. Im letzten Monat war auf der äußeren Fläche des Ohres dieser Stelle entsprechend unter der Haut ein linsengroßer, harter Knoten tastbar. Die beiden gestielten Neubildungen saßen dicht nebeneinander und erreichten bis zu Ende meines Versuches die Größe einer Walnuß. Zu Anfang des letzten Monates entstand an der lateralen Seite von beiden — welche Fläche

ständig von dem obenerwähnten, dickflüssigen Eiter bedeckt war — je eine kleine, sehr oberflächliche, bei der Reinigung stark blutende Geschwürsbildung. Die beiden Geschwülste, die sehr dicht aneinander lagen, zog ich in den letzten Monaten nicht auseinander, weil ich fürchtete, die im Verhältnis zu der Größe der Gewächse sehr kurzen und dünnen Stiele zu verletzen oder gar die Neubildungen abzureißen. Damit erkläre ich mir, daß ich nur während der Sektion bemerkte, daß sich zwischen beiden Neubildungen noch eine dritte erbsengroße, mit ähnlichen Eigenschaften versehene eingekleilt hatte.

Die Tatsache, daß die übereinander sitzenden Gewächse auch makroskopisch in der Konsistenz und in den Eigenschaften ihrer Oberfläche voneinander verschieden waren, erweckte in mir schon gegen Ende des Versuches den Gedanken, daß wir es mit 2 verschiedenartigen, übereinander sitzenden Bildungen zu tun hätten. In dieser Annahme bestärkte mich der makroskopische Befund der Sektion. Die mikroskopische Untersuchung bestätigte die Richtigkeit meiner Annahme bezüglich der Verschiedenheit der übereinander sitzenden Neubildungen und gab auch darauf Antwort, auf welche Art das eine Gewächs über das andersartige geriet. Bevor ich den Sektions- und mikroskopischen Befund beschreibe, halte ich es für notwendig, das Verhalten des Epithels des nichtgepinselten und des mit Teer behandelten Ohres zu beschreiben.

Am *nichtbehandelten Ohr* ist das Epithel von einer dünnen Hornschicht bedeckt. Das darunterliegende Stratum spinosum ist verhältnismäßig dünn, besteht nur aus 3—4 Schichten. Die Basalschicht, welche aus miteinander zusammenhängenden eher kubischen als zylindrischen Zellen besteht, liegt der Cutis überall in einer geraden Linie an. Die gut gefärbten zentral liegenden Kerne sind von hellem Protoplasma umgeben. Stellenweise ist in dem Protoplasma dunkelbraunes, feinkörniges Pigment zu sehen. Ich fand an keiner Stelle Zeichen einer Papillenbildung, wie bei der Basalschicht der Menschen. — Der Ohrknorpel besteht nicht aus einer zusammenhängenden ganzen Platte, ich fand darin Spalten, Löcher, die mit Bindegewebe ausgefüllt waren. Die Dicke des Knorpels entsprach im allgemeinen der Dicke des darüber- und darunterliegenden, faserigen, ziemlich kern- und gefäßreichen Bindegewebes, so daß der Knorpel ca.  $\frac{1}{3}$  der Dicke des ganzen Ohres ausmacht.

Ganz andere Verhältnisse zeigten sich an dem mit *Teer behandelten Ohr*. Die Hornschicht ist sehr ausgesprochen, das Stratum spinosum überall verdickt. Die Basalschicht ist zwar unverändert, doch liegt sie der Cutis nicht in einer geraden Linie auf, sondern wächst teilweise spitz, teilweise mit kolbenartigem Ende, teilweise mit gabelförmigen Fortsätzen in die Tiefe. Das Bindegewebe ist stark vermehrt, zeigt starke hyaline Degeneration und stellenweise Rundzelleneinlagerung. Die Grenze zwischen Bindegewebe und Epithel ist überall scharf. Die Knorpelschicht ist im allgemeinen um 3—4 Zellenschichten breiter, an manchen Stellen wölbt sie sich buckelartig heraus. An diesen Stellen sind die Zellen auffallend klein, haben runde, sich dunkelfärbende, in der Mitte des Protoplasmas liegende Kerne. Die obenerwähnten, am nicht mit Teer behandelten Ohr gefundenen Knorpellöcher sind auch hier vorhanden und mit Bindegewebe ausgefüllt.

Auf der Schnittfläche erwiesen sich die oben- und untenliegenden Teile der Gewächse als sehr verschieden und mit scharfer Grenze voneinander getrennt. Die oberen Teile waren verhältnismäßig weich, von weißer, stellenweise weißlich-rosa Farbe und von gleichmäßigem Bau. Die unteren Teile waren hart, von weißlich-grauer Farbe, von gut erkennbaren stecknadelstichgroßen gelblichen Flächen unterbrochen. Hier fand sich eine Stelle, wo das Gewebe dieser Struktur den Knorpel durchbrach und an die äußere Fläche des Ohres durchwuchs.

Der histologische Aufbau der 3 gestielten Gewächse war vollkommen gleich. Die Oberfläche bedeckte ein mehrschichtiges Plattenepithel. Unter der Hornschicht folgen 5–6 Schichten der Stachelschicht. Die Zellen der Basalschicht liegen der Cutis in gerader Linie an. Im ganzen entspricht also ihr Aufbau — von der mäßigen Verdickung abgesehen — dem Aufbau des Epithels des nichtbehandelten Ohres. Eine Ausnahme bilden nur die Stellen um die oberflächlichen Geschwüre herum, wo das Epithel sozusagen ohne Übergang plötzlich stark verdickt ist, und wo spitze, kolbenartige, gabelförmige Fortsätze in das darunterliegende Bindegewebe hineindringen. An dieser Stelle entspricht also das Bild dem oben an dem mit Teer behandelten Ohr beschriebenen Bilde. Die Geschwulst selbst besteht aus einem zartmaschigen, bei starker Vergrößerung sehr feinfaserigen lockeren Bindegewebe. Die Kerne der Bindegewebsszellen zeigen 3 Formen: sie sind meistens länglich aber auch rund und sternförmig; diese letzten bilden Ausläufer. Die Zwischensubstanz ist überall hell, lässt sich mit *van Gieson* kaum färben, ist entweder strukturstlos oder von sehr feinen Fasern durchwebt. Die Verteilung der Gefäße ist sehr verschieden. An den meisten Stellen ist das Gewebe arm an Gefäßen. Die Blutgefäße sind dünnwandig. Mit Elastischer-Faser-Färbung (Orcein) finden sich im Geschwulstgewebe hier und da wenige sehr zarte Fasern. Größtenteils aber fehlen sie gänzlich. Um so auffälliger sind sie um die Gefäße, wo sie meistenteils kreisförmig angeordnet sind. Mit Silberimprägnation (*Bielschowsky*) erhielt ich im ganzen Gewächs das Bild einer zarten Faserstruktur; nur um die Gefäße herum häuften sich die Fasern zu dickeren zirkulären Bündeln. Im Epithel fällt das Silber in der Basalschicht in groben Körnern, hingegen im Protoplasma der Zellen des Stratum spinosum teilweise in groben, teilweise in sehr feinen Körnchen aus. Die Grundfläche der an der Oberfläche der Geschwulst beschriebenen Geschwüre bildet eine, sich mit *van Gieson* teilweise bräunlich-rot, teilweise gelblich-rot färbende strukturstlose Masse, in der stellenweise etliche rote Blutkörperchen und Kernbruchstücke zu finden sind. In der Umgebung der Geschwüre zeigt das Geschwulstgewebe eine sehr starke Eiter- und Rundzellen-durchsetzung. Diese Durchsetzung ist auch längs der Stelle, wo das Epithel einen warzigen Bau aufweist, unter ihm gleichmäßig zu

finden. Kurz gefaßt, bedeckt den Tumor im allgemeinen ein Epithel, das dem des nichtbehandelten Ohres gleicht, hingegen ähnelt das Epithel der Umgebung der Exulceration mehr demjenigen des teerbehandelten Ohres.

Die auf der Oberfläche der Gewächse entstandenen Geschwüre dürfte der Eiter hervorgebracht haben, der sie fast  $2\frac{1}{2}$  Monate lang bedeckte. Ihre Entstehung ist mit der Geschwulst nicht in direkten Zusammenhang zu bringen. Das Verhalten des Epithels an der Oberfläche der Tumoren, bzw. den Umstand, daß es trotz  $7\frac{1}{2}$  Monate dauernder Teerpinselung keine papillomatöse Wucherung zeigte, konnte man mit dem Druck den das Gewächs auf das Epithel ausühte, bzw. mit der Spannung des Epithels erklären. Ich glaube nicht zu irren, wenn ich die Richtigkeit dieser Annahme mit dem Verhalten des Epithels in der Umgebung

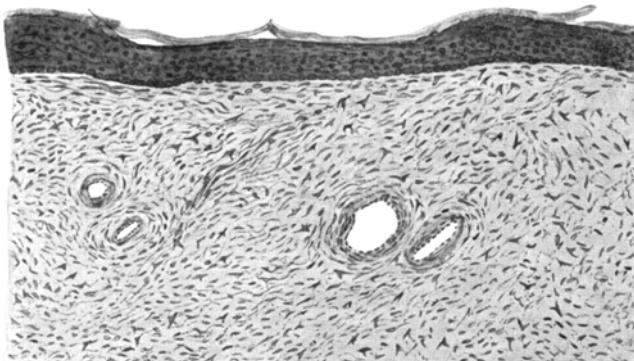


Abb. 1. Fibroma molle.

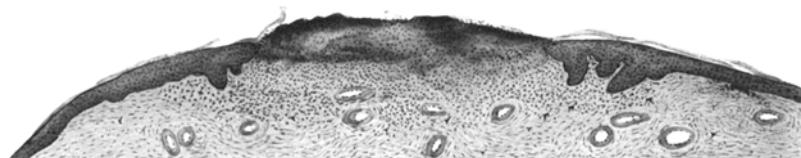


Abb. 2. Exulcerierter Teil des Fibroms.

der Geschwüre stütze. Denn es ist doch zweifellos, daß die Spannung und der Druck da viel kleiner war — abgesehen von der Auflockerung des darunter liegenden Bindegewebes, die durch die Infiltration und Ödem bedingt war —, als an der unverehrten Geschwulstoberfläche.

*Die histologische Struktur der beiden walnußgroßen und des einen erbsengroßen gestielten Gewächses gleicht vollkommen der des menschlichen Fibroma molle, so daß ich also diese Neugebilde auf Grund des Gesagten in diese Gruppe der Gewächse einreihe.*

Das unter den Fibromen liegende Neubildungsgebiet, das von dem obigen scharf zu unterscheiden war, zeigt das lehrreiche Bild des *spinocellulären Carcinoms*. Der Polymorphismus des Epithels ist ausgesprochen. Stellenweise sieht man atypische Zellteilungen, Parakeratose bzw. Hornperlen,

stellenweise Nekrose. Ich habe auch solche Stellen gefunden, welche ausgesprochen basocellulären Charakter zeigen, d. i. aus kleinen Zellen bestehende Balken und Zapfen, deren runde Kerne sich scharf färben, und deren Protoplasma den Kern nur als dünner Ring umgibt. Es waren auch solche Stellen zu sehen, wo zwischen obigen Zellen auch Zylinderzellen vertreten waren. Das carcinomatös entartete Epithel durchsetzt das Bindegewebe nach allen Richtungen, durchdringt den Knorpel an einer Stelle und wächst auch auf die andere Fläche des Ohres hinüber. Das Stroma ist im allgemeinen, besonders im Knoten an der Hinterfläche des Ohres auffallend reich an meistens parallel verlaufenden zellreichen Fasern. Die Zellkerne sind teilweise länglich und dünn, gut gefärbt, teilweise oval; letztere färben sich hell und sind gewissermaßen polymorph. Stellenweise ist das Stroma sehr locker und ödematos. Während das umliegende Bindegewebe sich nach *van Gieson* lebhaft rot färbt, wird das Stroma des Carcinoms schmutzigrosa. Elastische Fasern sind reichlich vertreten.

Die histologische Untersuchung der beschriebenen Neubildungen bleibt die Antwort darauf schuldig, in welcher Gewebsart der durch die Teerpinselung verursachte Gewebsreiz die potentielle Energie zuerst aktivierte oder veränderte, infolgedessen dann sich ein gutartiges und ein bösartiges Gewächs entwickelte. Sie gibt auch darauf keine Antwort, in welcher Weise wohl die verschiedenenartigen Tumoren in dieses gegenseitige Verhältnis traten. Auf diese Frage antworten mit größter Wahrscheinlichkeit die bei der makroskopischen Beschreibung erwähnten erbsengroßen „*Papillome*“.

Ihr geweblicher Bau stimmt überein und erinnert an die Struktur der schon beschriebenen Fibroma molle. Es gibt aber auch solche Stellen, an denen die Fasern dicker sind, parallel verlaufen und hyaline Degeneration zeigen. Auch hier ist das Gewebe größtenteils gefäßarm. Die Zellkerne zeigen auch hier die beim Fibroma molle beschriebenen Variationen.

Elastische Fasern sind auch hier nur vereinzelt nachzuweisen, um die Gefäße sind sie auch hier reichlich vorhanden. Dies Fibrom ist von dem über dem Ohrknorpel liegenden Bindegewebe auch hier scharf geschieden, das stark hyalin degeneriert, stellenweise rundzellig infiltriert und reich an elastischen Fasern ist. Diesen Umstand halte ich für sehr wichtig, denn er gibt mir das Recht, das erste Stadium der oben beschriebenen Gewächse diesen ähnlich aufzufassen. Wie erwähnt, war die makroskopische Erscheinungsform dieselbe.

Es zeigt sich mikroskopisch später, daß das Verhältnis des Epithels und des Gewächses solcher Art ist, daß sich daraus die Antwort auf die zweite Frage von selbst ergibt. Wie gesagt, das Bindegewebe, das das „*Papillom*“ bildet, gleicht größtenteils dem der beschriebenen Fibrome. Das Verhalten des Epithels an den unversehrten Stellen des „*Papilloms*“ sowohl als auch um die Geschwüre herum ist auch das gleiche, wie das bei den Fibromen zuerst beschriebene, eine Stelle aus-

genommen, die Stelle nämlich, wo das Epithel des „Papilloms“ in das der freien Oberfläche hinübergreift. Während nämlich die Basalschicht des „Papillom“-Epithels dem darunterliegenden Bindegewebe flach aufliegt, und während das Epithel des Ohres um das „Papillom“ herum mäßige Wucherung und die Basalschicht desselben mäßige Papillenbildung zeigt, wächst das Epithel der Umschlagsfalten mit mächtigen Zapfen unter die Fibrome, so daß es sie von dem Bindegewebe, das dem Ohrknorpel aufliegt, scheidet, indem es sie über sich schiebt bzw. in die Höhe hebt. Nirgends sind am Epithel Zeichen zu sehen, durch die eine Bösartigkeit zu erkennen oder zu vermuten wäre. Die erwähnten Verhältnisse beziehen sich auf Schnitte, welche streng durch die Mitte der „Papillome“ geführt wurden.

Auf Grund des eben Gesagten halte ich die Annahme für berechtigt, daß in diesem Falle durch den, mit Teerpinselung erzeugten Reiz auch

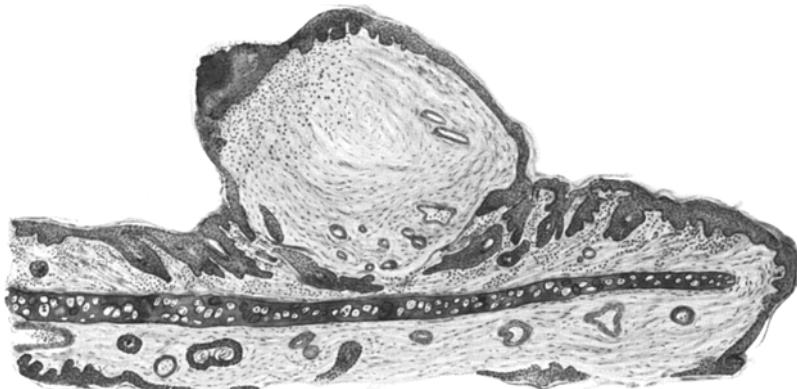


Abb. 8. „Papillom“.

bei den zuerst beschriebenen Gewächsen primär ein Fibrom entstand, und daß das darunter wachsende bzw. das Fibrom über sich hoch hebende Epithel sekundär carcinomatös entartete.

*Borst* teilt in der Zeitschr. f. Krebsforsch. 21, 2 Reihen von Versuchen mit, wo bei den Tieren, die abwechselnd mit Rohparaffinöl,  $\beta$ -Naphthylamin und Teer behandelt wurden, um die Metallmarken herum Fibrome entstanden. Nicht das halte ich für das Wichtigste, daß ich bei metallmarkenlosen Kaninchen nach reiner Teerpinselung dieselben Ergebnisse erreichte, sondern das, daß sowohl bei den *Borstschen* Fällen als auch bei meinem Fall es sich um Cholesterintiere handelte. Daß es das Spiel reinen Zufalls wäre, glaube ich kaum, vielmehr denke ich an einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Cholesterinfütterung, geschwulsterzeugenden Reiz und Fibrombildung. Wenn wir einerseits bei Teerpinselung die gewaltige Menge fibromloser Versuchsergebnisse berück-

sichtigen, andererseits die verschwindend kleine Anzahl der Cholesterintiere mit reichlicher Fibrombildung betrachten, drängt sich diese Annahme unwillkürlich auf.

Schließlich möchte ich noch einige Bemerkungen zu der Reizwirkung des Teeres auf Grund der diesbezüglichen Literatur und meiner vorliegenden Arbeit hinzufügen.

Wenn wir die durch Teer erzeugten Gewächse nach Arten gruppieren, so können wir 4 Gruppen unterscheiden:

1. Homoplastische Epithelgewächse.
2. Heteroplastische Epithelgewächse.
3. Homoplastische Bindegewebsgewächse.
4. Heteroplastische Bindegewebsgewächse.

Seit *Virchow* wissen wir, daß die Geschwülste durch Reize entstehen. Wir wissen, daß der Reiz entweder auf den ganzen Organismus oder nur auf Teile desselben wirkt. Wir wissen auch, daß durch den Reiz potentielle Energien nicht erzeugt, sondern nur die schon vorhandenen aktiviert oder modifiziert werden. Wir unterscheiden verschiedene Arten von Reizen. Wir definieren den Reiz und analysieren die durch ihn erzeugte Reaktion. Auf die Frage aber, was die wirkliche Eigenschaft des Reizes ist, auf welche Art er die durch uns erkennbaren Veränderungen erzeugt, hat bis jetzt noch niemand eine jeder Kritik standhaltende Antwort geben können. Wir wissen nicht, auf welche Art die pathologischen und physiologischen Funktionen durch den Reiz ausgelöst, bedingt und beendet werden. Der pathologisch wirkende Reiz verursacht weder chemisch noch morphologisch oder funktionell so etwas, was unter physiologischen Umständen nicht vorkäme. Wir sehen nichts anderes als gesteigerte Lebensfunktion.

Die durch Teer ausgelöste Reaktion ist bei der Gewächsbildung verschiedenartig, und zwar nicht nur bei den Tieren verschiedener Rasse, sondern auch bei Tieren der gleichen Rasse, selbst bei solchen, die vom gleichen Wurfe stammen. Das ist die konstitutionelle Disposition. So sehr wir den Reiz genau und gleichmäßig auf einer Stelle einwirken lassen, reagieren die histogenetisch zueinander gehörigen Zellen doch nicht im gleichen Maße. Das ist die lokale Disposition. Wir lassen immer denselben Reiz wirken, und wir können die Reaktion mit der Nahrung, mit der Störung der inneren sekretorischen Harmonie verzögern oder beschleunigen. Mit einem Worte: derselbe Reiz und unzählige Verschiedenheiten der Reaktionen. Die durch Teerpinselung erzielten Erfolge beweisen es uns, daß der Teerreiz weder nur für Sarkom noch für Papillom, Carcinom noch für Fibrom spezifisch ist. Kehren wir nur diese Tatsache um: Carcinom, Sarkom, Papillom, Fibrom können durch ein und denselben Reiz verursacht werden. *Kurz gefaßt, es ist nicht der einwirkende Reiz bei der Gewächsentwicklung für die Art des Gewächses der bestimmende Einfluß, sondern die Zelle, auf die er einwirkt, bzw. die Zelle, die auf den Reiz in entsprechender Weise reagiert.*