

(Mitteilung aus der Universitäts-Augenklinik in Debrecen.)

Die Rolle der intercellulären Verbindungen in der Krebsentstehung.

Von

Prof. A. Kreiker (Debrecen).

Mit 1 Tabelle und 18 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Juli 1928.)

Den Ausgangspunkt unserer Untersuchungen bildete das *Ulcus rodens* (*Carcinoma basocellulare*), diese gutbekannte und wohlcharakterisierte Geschwulstart der Haut, deren 38 Fälle wir bisher an der Debreciner Universitäts-Augenklinik seit 1921 zu beobachten, operieren und histologisch aufzuarbeiten Gelegenheit hatten.

Das Material dieser Fälle ist in der Tabelle 1 kurz zusammengestellt. Mit dieser Statistik sich näher zu beschäftigen, ist kaum der Mühe wert, schon infolge der kleinen Zahl der Fälle. Wir werden sie während der weiteren Behandlung nur insofern benötigen, da sie hier und da doch über einen fraglichen Punkt beiläufige Auskunft geben kann.

Man braucht sich nicht besonders stark in das Studium dieser Geschwulstart zu vertiefen, um nicht bald von dem Gedanken ergriffen zu werden, daß sie eine besondere Stellung in der Systematik der bösartigen Gewächse einnimmt. Dieser Krebs besitzt eine ganze Reihe von merkwürdigen Eigenschaften. So ist seine auffallend langsame Entwicklung bekannt, die sich auf Jahrzehnte erstrecken kann. Dabei fehlt während seiner ganzen Dauer die Exstruktivität, die Kachexie und die Metastasenbildung. Trotz des Umstandes, daß die ganze Oberfläche des Körpers von morphologisch gleichförmiger Haut bedeckt wird, kommt er meist nur an gewissen umschriebenen Stellen vor, so z. B. bei uns im Gesicht, besonders in der Umgebung des Auges. Seiner Entstehung gehen meist wohlcharakterisierte Hautveränderungen vorher, z. B. eine Warze oder Ekzem, eventuell Verwundung. Bei solchen Völkern, wo gewisse andere Hautstellen chronischen Reizungen ausgesetzt sind, entsteht er an diesen gewissen Stellen. So z. B. der bekannte Khangrikrebs aus Kashmir an der Bauchhaut. Ähnliche Beispiele können aus dem Schrifttum massenhaft gesammelt werden, sowohl aus dem Menschen- wie aus dem Tierreich.

Entgegen anderen bösartigen Geschwülsten ist seine Selbstheilung öfters beobachtet worden. In *Krompechers* bekannter Monographie¹ findet man mehrere diesbezügliche Fälle erwähnt. Besonders gut bekannt ist die Heilungsneigung des multiplexen Basalkrebses der Kopfhaut, welcher zuerst von *Poncet*² ausführlich beschrieben wurde.

Eine lehrreiche diesbezügliche Erfahrung haben wir an unserem Material gesammelt. Bei der histologischen Durchsicht der Präparate konnten wir uns des öfteren überzeugen, daß die Geschwulst nur unvollständig entfernt wurde, was vom Gesichtspunkt des Operateurs entschuldbar ist, wenn wir bedenken, daß er den primären Defekt plastisch decken muß und diese Plastik desto besser gelingt, je kleiner der zu übertragende Lappen ist. Der Arzt trachtet deshalb von der scheinbar gesunden Haut möglichst viel zu retten, wobei kleine Ausläufer des Geschwulstgewebes nach der Abb. 1 unter den Wundrändern zurückbleiben können. Ganz merkwürdigerweise entstand auch in keinem einzigen solchen Fall ein Rezidiv, was mit Sicherheit behauptet werden kann, denn alle diese Fälle reichen schon auf mehrere Jahre zurück und wurden genau nachuntersucht.

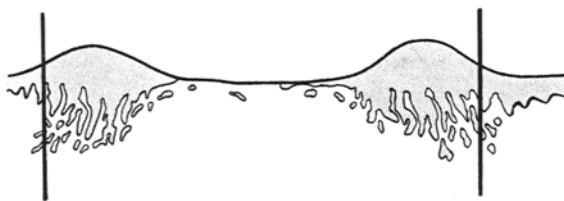


Abb. 1.

Die zurückgebliebenen Teile müssen ihre unbeschränkte Wachstumsfähigkeit irgendwie verloren haben resp. muß die Erklärung für diese sonderbare Beobachtung in der allgemeinen Entstehungsweise dieser Krebsart liegen.

Der Aufbau zeigt ebenfalls beachtenswerte Eigentümlichkeiten, sowohl in ihrem größeren Aufbau wie in feinen Einzelheiten. Schon bei der flüchtigen Betrachtung der mannigfaltigen Bilder erhält man den Eindruck, daß die Geschwulstmassen nach mechanischen Prinzipien aufgebaut und die verschiedenen Formen aus der wechselseitigen Wirkung der aneinanderstoßenden Teile mehr oder weniger erklärbar seien. Diese Architektur veranlaßte *Krompecher* zur Aufstellung des Begriffes *Basalzellenkrebs*, welcher seitdem vielfach bestätigt und zum Gemeingute der Pathologie wurde. Betreffs Aufbau sind außerdem *Petersens*³ Untersuchungen wichtig. Er benutzte zu seinen Arbeiten die sogenannte Plattenrekonstruktions-Methode, mittels der er unter anderen die wichtige Tatsache feststellte, daß bei dem Basalzellenkrebs eine Epithel-Isolation nie vorkommt.

Dieser Umstand hängt mit der bekannterweise sehr bedingten Bösartigkeit des *Ulcus rodens* eng zusammen. Viele Verfasser vermeiden deshalb in seiner Benennung den „Krebs“-Ausdruck und sprechen einfach von Epitheliom (*Hedinger*), Carcinoid usw. Das einzige Zeichen

seiner Bösartigkeit ist *das Geschwür*, von welchem bisher beinahe einstimmig angenommen wurde, daß es eine Folge der destruktiven Eigenschaften des Krebsgewebes ist, d. h. daß die Krebszellen ihre Umgebung in aggressiver Weise angreifen, vernichten und ihren Platz eingenommen, dann sekundär infolge Stoffwechselstörung, Ernährungsmangel usw. zugrunde gehen.

Im histologischen Bilde tritt eine zweite Erscheinung zutage, welche im allgemeinen nur bösartigen Gewächsen zukommt: die Unreife des Gewebes. Vom ersten Anfang an bleiben die Geschwulstzellen undifferenziert.

Beide Erscheinungen stehen zu der geschilderten Gutartigkeit in krassem Gegensatz. Die Lösung dieses Widerspruches, die Analyse der vorher erwähnten Eigenschaften, außerdem die ausgezeichnete klinische Beobachtbarkeit, die es ermöglicht, daß diese Geschwulst oft von den allerersten Anfängen an verfolgbar ist, scheinen dazu geeignet zu sein, daß wir einen tieferen Einblick in ihre formale und ursächliche Entstehung gewinnen und *ad analogiam* im allgemeinen in die Entstehungsweise sämtlicher gut- und bösartiger Geschwülste.

Das Schrifttum über die Entstehungsweise des Krebses stellen einige neuestens erschienene Monographien (*Lewin*⁴, *Borst*⁵, *Sternberg*⁶) übersichtlich zusammen. Aus diesen erhellt, daß die Forschung bei einem gewissen Punkte, gerade bei dem wichtigsten, steckenbleibt, besser gesagt, die an positiven biologischen Kenntnissen ruhende Grundlage verläßt und sich in auf reale Weise kaum zugängliche Spekulationen vertieft. Dieser Punkt betrifft die Frage, auf welche Weise sich eine gesunde Zelle in eine pathologische, bösartige umwandelt. Es wird in der Struktur oder Chemie der Zelle eine tiefliegende Veränderung angenommen, welche dann in veränderter Lebenstätigkeit offenbar wird. Es ist unmöglich, in unserer Abhandlung die zahlreichen Untersuchungen, die das Wesen dieser Veränderung aufklären möchten, auch nur anzudeuten. Wir können uns mit der Feststellung des Negativums begnügen, ja wir können sogar noch einen Schritt weiter gehen: es ist gar nicht wahrscheinlich, daß diese Untersuchungen je greifbare Ergebnisse erzielen werden, denn sie beabsichtigen das Ermitteln von ganz merkwürdigen, mit unseren genetischen und cellularbiologischen Tatsachen mehr oder minder im Widerspruch stehenden Erscheinungen. Daß dies wirklich so sein kann, könnte mit einem etwas übertriebenen Beispiel erläutert werden: Nach den Begriffen der *Hansemannschen Anaplasie*, der *Hertwigschen Atypie* oder der *Blumenthal-Neubergschen chemischen Abartung* sollte im Chromosomensystem oder in der Eiweißstruktur der Zelle eine tiefgreifende Veränderung zustande gekommen sein, infolge welcher die Zelle ihrem Mutterboden gegenüber sozusagen *rassenfremd* geworden wäre. Dies sagt beinahe soviel, als ob innerhalb eines Lebewesens ein fremdes Leben entstanden sei, als ob unter Umständen z. B. eine Kanincheneizelle sich zu einer Rattenzelle umändern könnte. Nach unserem heutigen Wissen ist dasselbe durchaus unmöglich, denn „*omnis cellula e cellula eiusdem generis*“.

Nach alledem drängt sich der Gedanke auf, daß vielleicht die falsche Fragestellung die Ursache dieser Unfruchtbarkeit sei. Es fragt sich, ob der richtige Weg nicht irgendwo viel näher liegt, ob sich die Geschwulstentstehung nicht aus den bekannten Lebenstätigkeiten lückenlos ableiten ließe, auf solche Weise, daß alle

sicher festgestellten Tatsachen ohne Zwang und Widerspruch mit ihr vereinbart werden könnten. Zu diesem Zwecke scheint infolge der schon mitgeteilten Vorzüge das *Carcinoma basocellulare* besonders geeignet zu sein.

Als Ausgangspunkt für unsere Betrachtungen diene der *Naevus verrucosus* (Abb. 2), eine Warzenart, die häufig den Anfang eines Basalzellenkrebses darstellt und welche schon von *Krompecher* als Basalzellengebilde betrachtet wurde. In unserem Material war in über 50 % eine solche Warze der Ausgangspunkt des Hautkrebses, sie kann

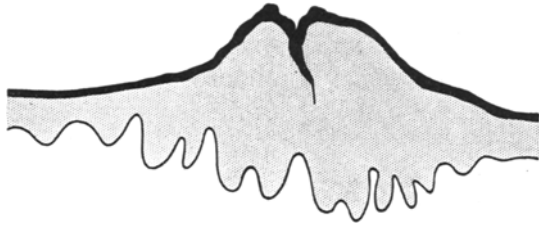


Abb. 2.

also mit vollem Recht als seine Anfangsform gelten, um so mehr, da in vielen Fällen bei gleichem histologischen Bilde nur die beginnende Geschwürsbildung die Aufstellung der Carcinomdiagnose ermöglicht.

Ihre formale Entstehung muß aus der gesunden Haut abgeleitet werden. In Betracht ihrer gut charakterisierten Architektur kann dies folgendermaßen erfolgen:

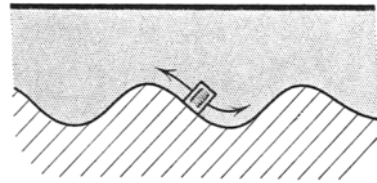


Abb. 3.

An einem bestimmten Punkte des *Stratum germinativum* beginnt sich eine bis dahin ruhende Zelle zu teilen, und zwar nur in horizontaler oder hauptsächlich horizontaler Richtung. (In der Abb. 3 ist diese Zelle schwarz bezeichnet.) Infolge der Zellenvermehrung entsteht Raumangel in der basalen Schicht, die zur Wellung dieser führt (Abb. 4).

Die Oberfläche der Haut ist vorläufig unverändert. Nach und nach vertiefen sich die Wellen, es entstehen tiefdringende Epithelzapfen, die basale Schicht wird zerknittert, und die

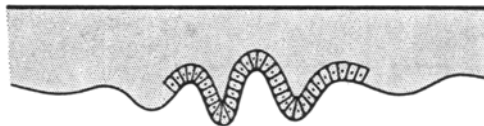


Abb. 4.

nebeneinander gedrängten Schichten türmen sich auf (Abb. 5). Die Oberfläche gibt dem Druck nach, erhebt sich; an den primären Knitterungen entstehen sekundäre, die sich ebenfalls aufeinanderhäufen. Letzten Endes entsteht das in Abb. 2 mitgeteilte, wohlbekannte Bild, welches den Gedanken der multizentrischen Entstehung erweckt und auch in sämtlichen Beobachtern erweckte, jedoch, wie wir sahen, aus der Vermehrung einer einzigen Zelle ebenfalls erklärbar ist.

Einen tieferen Einblick in diesen ganzen Vorgang erhalten wir aber nur dann, wenn wir die Teilungsverhältnisse der gesunden Epidermis näher untersuchen. Das Epithel der Haut regeneriert sich bekanntlich aus der Keimschicht. Diese Regeneration muß notwendigerweise durch einen sehr feinen Mechanismus geregelt werden, welcher die unveränderte

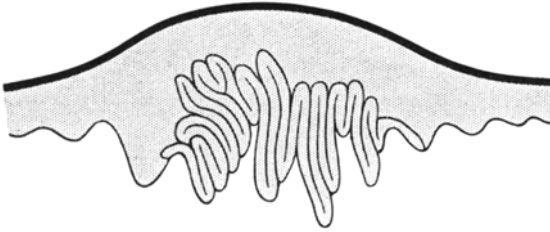


Abb. 5.

und zusammenhängende Oberhaut das ganze Leben hindurch entgegen den aller verschiedensten Schädigungen, Gewaltwirkungen und aller Art sonstigen Reizen, gleichwie der immerfort währenden und in ihrer Stärke stark schwankenden Abschuppung in gleichförmiger Dicke aufrechterhält. Diese Regelung ist eine Frage, mit welcher sich meines Wissens trotz ihrer großen Bedeutung noch niemand beschäftigt hat.

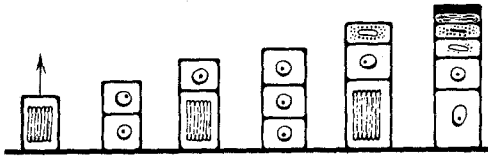


Abb. 6.

Ja wir sind sogar über die allgemeinen Verhältnisse der Epithelregeneration ziemlich schlecht unterrichtet. Soviel ist unzweifelhaft, daß diese Regeneration nach zwei Richtungen erfolgen muß. Die Abstoßung verdünnt die Epidermis. Der so entstandene Mangel muß durch solche Teilungen ersetzt werden, die der Oberfläche zu gerichtet sind, die also im großen und ganzen senkrecht auf der Grundschrift stehen. Diese



Abb. 7.

Teilungsabart ist in Abb. 6 schematisch skizziert. Die basale Zelle teilt sich erneut und erzeugt stufenweise aufeinandergeordnete und allmählich verhornende Zellen, die immer mehr nach der Oberfläche verlegt werden. Diese Teilung könnte *Verhornungsteilung* genannt werden.

Dieselbe Basalzelle beginnt eine ganz andere Teilung, wenn die Haut verletzt wird und eine Lücke entsteht. Diese Teilung ist auf die frühere im großen vertikal, geschieht in der Richtung der Keimschicht, und da ihr Zweck die Epithelisation der Lücke ist, so kann sie *Epithelisationsteilung* genannt werden (Abb. 7).

Ein und dieselbe Zelle hat also zwei aufeinander rechtwinkelige Teilungsrichtungen.

Zwischen beiden Teilungen besteht ein grundsätzlicher Unterschied. Die bei der Verhornungsteilung entstandene Tochterzelle ist einer weiteren Teilung nicht fähig oder kann sich höchstens noch ein- oder zweimal teilen (diese Frage bedarf noch weiterer Untersuchungen), dann verhornt sie allmählich. Die Mutterzelle trennt sich in zwei mit verschiedenen biologischen Eigenschaften ausgestattete Einzelzellen. Die Mutterzelle behält alle ihre Funktionen — unter anderen ihre unbegrenzte Lebensfähigkeit —, die Tochterzelle fällt dagegen einer vollständigen Verhornung anheim und stirbt bald ab. Diese Teilung ist also gar keine vollwertige Teilung, sie ist mehr einer Ausscheidung ähnlich, bei welcher die Mutterzelle mit einem Teil ihres Körpers ganz spezifische chemische Stoffe ausstößt, zu deren Anhäufung eine größere Ruhepause erforderlich war. Dagegen entstehen bei der Epithelisations- teilung zwei gleichförmige, vollwertige Tochterzellen, die sich nach einer gewissen Pause beide weiter teilen können, und zwar sowohl in Verhornungs- als in Epithelisationsrichtung.

Diese kurz geschilderten Vorgänge kennen wir meines Wissens näher nicht. Die Untersuchung einfacher Präparate gibt uns darüber keine Aufklärung, denn wir finden zwar in den untersten Epithelschichten Teilungen, deren Richtung wechselnd ist, aber wir können nicht angeben, welche Teilung eine Epithelisations- und welche eine Verhornungs- teilung ist. Bei der Wundheilung wird die Sache noch mit der Amitosis verwickelt, von welcher wir wissen, daß sie bei der Wundheilung eine erhebliche Rolle spielt. Tierversuche und besonders die Gewebekultur versprechen in dieser Richtung Erfolg. *Carrel, Burrows, Oppel, Uhlenhuth* und andere⁷ beschäftigen sich zwar eingehend mit Epithelkultur, die viele, auch uns näher angehende Ergebnisse gezeitigt hat, die oben gestreifte Fragen aber nicht berücksichtigte.

Nebenbei sei bemerkt, daß die Teilungsfähigkeit einer jeden basalen Zelle vom praktischen Gesichtspunkte aus als unendlich betrachtet werden kann. Aus den Ergebnissen der Gewebekultur wissen wir, daß das Altern eine Folge der Umweltwirkung und der Tod ein Produkt des Organismus als Ganzes ist (*Carrel*); die Lebensfähigkeit der einzelnen Zelle ist aber unbegrenzt.

Das Teilungszeitmaß ist außerdem ziemlich schnell. Wir können davon einen Begriff erhalten, wenn wir die Epithelisation der Hornhaut betrachten. Die vom Epithel völlig entblößte menschliche Cornea überhäutet sich vollständig in zweimal 24 Stunden. Der Hornhautdurchmesser beträgt 10 mm, ihre Oberfläche 78,5 qmm. Wenn die Seitenlänge einer kubischen Zelle auf $10\ \mu$ gesetzt wird, so liegen in einem Quadratmillimeter 50 000 Zellen, da das Hornhautepithel 5reihig ist. Die ganze Hornhaut wird also von 3925 000 Zellen bedeckt. So viele Zellen müssen in der angegebenen Zeit entstehen. Der Rand der Hornhaut wird von 3440 Basalzellen gebildet. Wenn das Epithel sich nur aus diesen regenerieren würde, so möchten in 2 Tagen aus jeder Zelle 1250 entstehen. Nach den Untersuchungen von *Oppel*⁸ u. a. wissen wir aber, daß bei dieser Regeneration auch eine Epithelbewegung eine Rolle spielt und deshalb auch weitergelegene Zellen an

ihr teilnehmen können. Trotz alledem ist die Teilung anfangs so lebhaft, daß nur Amiotosen vorkommen, und nur später finden wir auch Mitosen.

Über ähnliche, die Teilungsgeschwindigkeit der Haut betreffende Beobachtungen verfügen wir zur Zeit noch nicht, trotzdem wir *Marchand*⁹ u. a. viele diesbezügliche wertvolle Mitteilungen verdanken.

Die täglichen Erfahrungen der Wundheilung lassen uns annehmen, daß die Basalzellen nach einer gewissen abgelaufenen Entwicklungszeit oder Ruhepause in *ständiger Teilungsbereitschaft* sind. Die Zelle verbleibt aber trotzdem in ununterbrochener Ruhe, so lange, bis irgendein Grund sie nicht zur Teilung anregt.

Unser heutiges Wissen über die Teilung faßt *Gurwitsch*¹⁰ in seiner unlängst erschienenen Monographie „*Das Problem der Zellteilung*“ zusammen. Er faßt die Teilung als einen reaktiven Vorgang auf und zieht bei ihrer Entstehung Möglichkeits- und Verwirklichungsfaktoren in Betracht. Zu ersteren gehört die Teilungsbereitschaft der Zelle und der Wahrnehmungsapparat für den Teilungsreiz, welchen er an die Oberfläche der Zelle verlegt. Die Verwirklichungsfaktoren entstehen teils innerhalb, teils außerhalb des Organismus. In diesem letzteren Falle werden sie Veranlassungsfaktoren genannt. Die Verwirklichungsfaktoren könnten *Loebs* chemisch-mechanische Reize, *Haberlandts* Teilungs- und Nekrohormone, der Wundreiz und die sog. mitogenetischen Strahlen von *Gurwitsch* darstellen. In Ermangelung von diesbezüglichen experimentellen Erfahrungen ist es uns nicht möglich, in der neuen und überraschenden Theorie der mitogenetischen Strahlen eine kritische Stellung einzunehmen. Soviel ist sicher, daß sie im Falle einer Bestätigung großen Umsturz in einigen Kapiteln der Biologie verursachen möchten. Gegen ihre Anwesenheit können aber schon auf Grund theoretischer Erwägungen triftige Gründe angeführt werden, ebenso, wie es auch sehr unwahrscheinlich zu sein scheint, daß Hormone die Teilung regeln. Sie alle sind gerade zur Erklärung der wichtigsten Teilungen unzulänglich: jener Teilungen, die im wachsenden und erwachsenen, aber *gesunden, unveränderten* Organismus entstehen und im Dienste des Körperaufbaues stehen. Die Kenntnis dieser physiologischen Teilungen wäre am allermeisten wünschenswert, denn durch sie wäre unwahrscheinlich der Weg zu allen pathologischen Teilungsarten gegeben. Die grundlegende Frage der Geschwulstentstehung scheint in diesem Problem zu liegen, denn nach den kernigen Worten von *Borst* ist das *Geschwulstproblem ein Wachstumsproblem*.

Soviel scheint zweifellos zu sein, daß die Eizelle während der Befruchtung einen außerordentlichen Teilungsreiz erhält, welcher die Entwicklung des Organismus in Bewegung setzt und wahrscheinlich ausreichend für das ganze Leben ist. Wo der Angriffspunkt dieses Reizes zu suchen sei, ob an der Oberfläche der Zelle oder innen im Körper, ist von unserem Gesichtspunkte aus nebensächlich. Wenn er auch — wie *Loeb*, *Gurwitsch* u. a. annehmen — an der Oberfläche liegt, muß er in Form von Reizung in den Körper, ja sogar in den Kern weitergeleitet werden, denn die Teilung spielt sich im ganzen Zellkörper ab.

Während des Wachsens muß sich gegen diesen ständig wirkenden Teilungsreiz allmählich ein hemmender Apparat ausbilden, dessen Ursprung in der Anhäufung der Zellen, in deren zahlenmäßiger Vermehrung zu suchen sei. Das Wachstum ist dann beendet, wenn diese Hemmung mit dem Teilungsreiz in Gleichgewicht kommt. Von diesem Augenblick an hält dies feine Gleichgewicht den Körper in seiner unveränderten Form aufrecht, z. B. auch die gleichförmige Dicke der

Oberhaut durch alle Stürme des Lebens. Weitere Verschiebungen können in diesem Gleichgewicht nur *lokal* und auf örtliche Einflüsse zustande kommen, deren einfachster Fall die Verwundung ist, welche z. B. einen Epithelverlust herbeiführt. Die in der Umgebung der Verwundung liegenden Zellen werden von der Hemmung befreit, was unverzüglich die Regenerationstätigkeit auslöst. Mit der Ausfüllung der Lücke ist die örtliche Störung dieses Gleichgewichtes wieder aufgehoben.

Diese Hemmung kann unmöglich ein einfaches Negativum, das Fehlen des Teilungsreizes sein, denn die Zellen benötigen während der Gesamtentwicklung gar keines gesonderten Teilungsreizes. Dieser Umstand ist besonders in den ersten embryonalen Monaten augenfällig, wo hormonale, nervöse usw. Einflüsse noch keine Rolle spielen können. Wenn es aber kein Negativum sein kann, dann muß der Hemmungsapparat im Gewebe einen morphologischen Ausdruck haben, welcher der Träger dieser mechanischen Ausgleichung ist. Einen handgreiflicheren Begriff können wir von ihm nur dann erhalten, wenn wir eine materielle Grundlage für denselben finden.

Der Apparat arbeitet seinem Wesen nach *fernwirkungsartig*, d. h. übergibt seine Erregung oder Erschlaffung von einer Zelle auf die andere; er muß also irgendwelche vorhandene intercellulären Verbindungen durchlaufen. Wir wissen, daß solche Verbindungen tatsächlich bestehen. Die einzelnen Zellen der Epidermis werden durch die sog. Intercellularbrücken zu einem Gewebe zusammengefügt. Über ihre feinere Morphologie wissen wir vorläufig nicht viel (S. v. Moellendorf¹⁵), sie werden als durch unvollständige Teilung zurückgebliebene Protoplasmabrücken betrachtet, zwar ist bisher nicht sicher erwiesen, daß Protoplasma durch sie ununterbrochen hindurchgeht. Neuerdings ist es durch spezielle Färbungsverfahren gelungen (Kromayer), in den Zellen ein Fibrillensystem darzustellen, dessen einzelne Fibrillen (Tonofibrillen) durch die Intercellularbrücken hindurchgehen und so sämtliche Zellen zu einem einheitlichen Ganzen zusammenfügen. Von den Basalzellen ziehen außerdem Fibrillen auch dem Corium zu, welche das Epithel zu seiner Unterlage binden. Zwischen den Intercellularbrücken befinden sich winzige Lücken, in welchen die die Zellen ernährende Lymphe strömt. Das ganze System kann mit dem Beckschen Verfahren dargestellt werden (Abb. 8 und 9).

Bisher haben die Histologen von diesem Apparat angenommen, daß er nur ein Befestigungssystem sei. Infolge seiner Lage und Konstruktion ist es aber sehr wahrscheinlich, daß er *der Träger des erwähnten, die Teilung regelnden Mechanismus* sei.

Sein anatomischer Bau macht ihn dafür in großem Maße geeignet. Die Brücken gehen von einer Zelloberfläche zur anderen, während die zwischen ihnen strömende Lymphe sie in einer gewissen Spannung hält,

welche in gegenseitiger, gleichförmiger Zugskraft an der Zelloberfläche zur Geltung kommt. Außerdem werden aber durch die hindurchziehenden Tonofibrillen auch die entfernter liegenden Zellen miteinander verbunden, welche von diesem Gesichtspunkte aus mit einem Telegraphendraht vergleichbar sind, an welchem ein, am beliebigen Ort gesetzter Reiz in Form einer mechanischen, chemischen oder auch elektrischen Zustandsveränderung in beiden Richtungen weitergeleitet wird.

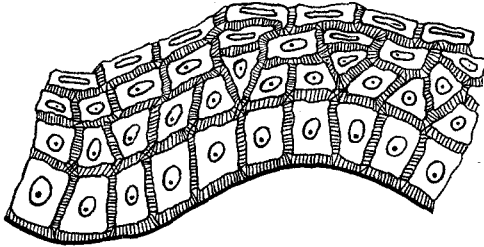


Abb. 8.

Am einfachsten vorstellbar von allen diesen Veränderungen ist wohl die mechanische:

Das ganze intercellulare System muß unter einer gewissen Spannung stehen, damit das Gewebe in jeder Richtung in Ruhe sei. Die auf diese Weise miteinander verbundenen Zellen

gleichen einer aufgeschnürten Reihe von Perlen, die fest aneinandergefügt sind. Demzufolge könnte das ganze System mit dem Worte „Zellengefüge“ oder einfach „Gefüge“ belegt werden. Das in seinem anatomischen Bau unversehrte Gewebe ist ein *normales Gefüge*. Im gesunden

Gefüge ist keine zu ersetzende Lücke, demzufolge auch keine Zellteilungen. Die sich in Teilungsrufe befindenden Zellen verrichten ihren normalen Stoffwechsel.

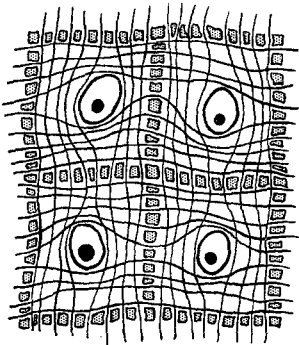


Abb. 9.

Wenn das Gewebe verwundet wird, trennt die Verwundung auch das Gefüge. Diese Trennung des Zusammenhalts des Gefüges ist der Reiz, welcher die regenerative Zelltätigkeit auslöst, und zwar in jenem ganzen Gebiete, in welchem sich dieser Reiz — z. B. in Form von Entspannung — in wirkungsvoller Weise verbreitet. Die Entspannung ist am größten in der nächsten

Umgebung der Verwundung, hier wuchern die Zellen am stärksten, auch amitotisch (nach der Erholung vom Gewebeschock), weiter kommt nur mehr eine kleinere Wirkung zustande, deren Ausdruck die viel spärlicheren und später auftretenden Mitosen sind.

Die entstandenen jungen Zellen sind schon alle in dem neuen, durch sie selbst geschaffenen Gefüge drinnen, dessen Ausfüllung mit Zellen ihn wieder mehr und mehr anspannt. Endlich treffen die einander entgegenwachsenden Zellen zusammen und vereinigen dadurch das

Gefüge. Die feinere mikroskopische Morphologie dieser Vereinigung ist noch unbekannt, wir wissen nur so viel, daß nach erfolgter Wundheilung resp. Epithelisation auch die Tonofibrillen in ihrem unversehrten Zusammenhang hergestellt sind. Es ist möglich, daß die anstoßenden Zellen durch teilweise protoplasmatische Zusammenfließung und sekundäre Differenzierung das Gefüge herstellen. Diese Frage wird sofort geklärt, wenn wir einmal jene chemisch-morphologischen Vorgänge kennen werden, welche die Herstellung der Tonofibrillen bezwecken. Außer der Verwundung gehen Zellen auch durch andere Lebenserscheinungen massenhaft zugrunde, so z. B. bei der Abstoßung, Degenerationen, Stoffwechsel- und Kreislaufstörungen usw. Das Absterben einer jeden Zelle bringt eine entsprechende Zustandsänderung im Gefüge hervor, welche dann die notwendige regenerative Tätigkeit auslöst.

Das „Gefüge“ der einzelnen Gewebesarten ist zweifellos verschieden. Diese kennen wir vorläufig kaum oder überhaupt nicht. Unser heutiges Wissen über die intercellularen Verbindungen ist in *v. Moellendorfs* bereits erwähntem Handbuch¹⁵ zusammengestellt. Daraus erhellt, daß über ein sicher erwiesenes Intercellulärsystem nur das mehrreihige Plattenepithel verfügt. Andere Epithelarten besitzen ein Schlußleistengitter, Kittlinien usw. Bei den Binde- und Nervengewebe wird das Gefüge vielleicht nur durch protoplasmatische Fortsätze dargestellt, in anderen, weiterer Entwicklung resp. Regeneration unfähigen Gewebearten (Muskel?) ist das Gefüge möglicherweise gänzlich zurückgegangen. Vorläufig beschäftigen wir uns in Verbindung mit dem Basalzellenkrebs nur mit dem Plattenepithelgefüge.

Auf Grund des Gesagten hält dieses Gefüge die ständige Teilungsbereitschaft in Schranken. Die von seinem Gefüge losgewordene Zelle beginnt sich zwangsweise zu teilen und teilt sich so lange, bis alle die so entstandenen Zellen wieder in einem normalen, *geschlossenen* Gefüge sind, welches entweder ganz neu geschaffen wird oder sich an das alte, gestörte anknüpft. Ein Beispiel für dieses Vorkommen ist die bereits öfters erwähnte Wundheilung. Ein weiteres Beispiel (für die ersterwähnte Möglichkeit) ist die unter die Haut gesenkte Epithelzelle, welche sich aus den ausgeführten Gründen zu teilen beginnt. So entsteht nach gewisser Zeit eine mehr oder minder große Epithelinsel, deren Ränder sich infolge des Unterhautzellgewebe-Widerstandes langsam einkrümmen und so weiterwachsend endlich miteinander zusammentreffen (Abb. 10). Damit wird aber das Gefüge geschlossen, was die Epithelisationsteilungen sofort verhindert. Aus später zu erwähnenden Gründen folgen erst nun die Verhornungsteilungen, die die bereits geschlossene

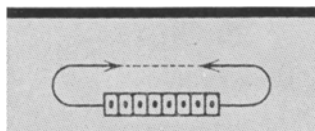


Abb. 10.

Cyste mit Plattenepithel auskleiden. Ihre Größe kann diese Cyste, wenn das Gefüge einmal geschlossen ist, höchstens nur noch sekundär verändern: der sich ansammelnde Inhalt erweitert durch Druck ihre Seitenwände, was aber kein eigentliches Wachstum mehr ist. Dies ist die Ursache dafür, daß es *Ribbert* nicht gelungen ist, auf Grund seiner Theorie eine Geschwulst hervorzubringen, weshalb er genötigt war, seine Gedanken, die den unserigen von allen Geschwulsttheorien am nächsten stehen, aufzugeben und sich immer mehr jenen Theorien zu nähern, deren Grundgedanke die Veränderung des Zellecharakters ist. Unseren Anschauungen nach war *Ribberts* Ausgangspunkt ganz richtig, er versäumte nur die Folgen der *Lösung des Zellverbandes* für den Teilungsmechanismus näher zu untersuchen, was unserer Meinung nach unbedingt zu dem Begriff des geschlossenen und offenen Gefüges geführt hätte, womit das Problem *Ribberts* zur Genüge gelöst worden wäre.

Ein weiteres Beispiel könnte das Explantat sein, welches in den meisten Fällen ein offenes Gefüge darstellt. Bekanntlich wächst unter entsprechenden Umständen ein jedes regenerationsfähige Gewebe auch *in vitro*, und zwar beginnt seine Wucherung bald nach der Auspflanzung. Das ständige Wachstum solcher Kulturen ist bekanntlich die wichtigste Offenbarung ihrer Lebensfähigkeit. Die Gewebezüchtung beschäftigt sich seit langem mit dem Problem des Wachstums. Wachstumsfördernde Einflüsse wurden bereits in großer Zahl festgestellt, von denen die wichtigsten die Embryonalextrakte, welche *Carrel* Trephone nannte, sind. Diese Stoffe sind aber nur wachstumsfördernd und müssen nach *Heaton* von den Stoffen, die die Zellteilung unmittelbar hervorrufen, streng getrennt werden. Über das eigentliche Teilungsprinzip konnte bisher nichts Sicheres ermittelt werden. Nach unserer Meinung ist dasselbe das offene Gefüge, die Trephone liefern nur die zum Aufbau der neuen vitalen Zellenstruktur nötigen Stoffe. Das *ständige* offene Gefüge zwingt die Zellkolonie zu ständiger Wucherung, die nach dem bekannten *Carrel'schen* Axiom so stark sein kann, daß durch die, mehrere Jahre hindurch ausgeführten Passagen eine solche große Masse erreicht werden könnte, die größer wäre als der Erdball (*Bisceglie-Juhász-Schäfer*, S. 200). Und das alles aus einer mikroskopisch kleinen *normalen* Zellkolonie. Wäre diese ungeheure Zellmasse innerhalb des Körpers aus einer kleinen normalen Kolonie des eigenen Körpers entstanden, so hätten wir die denkbar bösartigste Geschwulst vor unseren Augen. Und auf Grund der Gefügetheorie ist es sehr wohl denkbar, daß die Auspflanzung an Ort und Stelle, im eigenen Körper selbst entsteht, womit eine feste Grundlage zu einer einfachen einheitlichen, allgemeinen, lückenlosen, vielleicht auch annehmbaren Erklärung für die Entstehung aller — gut und bösartiger Gewächse — gegeben wäre. Infolge des die Teilung

regelnden geschilderten Mechanismus wäre nur so viel anzunehmen, daß sich ein Zellkomplex irgendwo im Organismus auf irgendwelche Art aus dem geschlossenen Gefüge gelöst hat und dann weder in das originelle Gefüge zurückgefunden noch selbst ein neues geschlossenes Gefüge geschaffen hat, und die Möglichkeit zur Entstehung der Geschwulst ist gegeben.

Zur näheren Begründung dieser Anschauung kehren wir wieder zur Warze und zu dem von derselben entstandenen Basalzellenkrebs zurück. Wie wir gesehen haben, ist die Lösung ihrer Architektur nur so möglich, daß an einer Stelle der Keimschicht eine Zelle in Epithelisationswucherung gerät. An diesem Punkt löst sich die Zelle oder eine Zellgruppe aus dem Gefüge. Nach den Ergebnissen der Gewebezüchtung *in vitro* ist eine einzige Zelle nicht reproduktionsfähig.

Deshalb ist es wahrscheinlicher, daß immer eine kleinere Gruppe sich abtrennt. Es bleibt aber fraglich, ob im Organismus, in natürlicher Umgebung auch eine einzige Zelle nicht teilungsfähig sei. Die Lösung kann verschiedentlich zustande kommen. Am einfachsten ist die mechanische Vorstellungsart: am fraglichen Punkte entsteht ein Riß in der basalen Schicht, wodurch eine Zellgruppe aus ihrem Gefüge plattenartig herausgehoben wird. Die Oberfläche bleibt dabei unversehrt, der abgerissene Zellkomplex bleibt auch an seiner Stelle, nur verändert sich seine Lage in irgendeiner

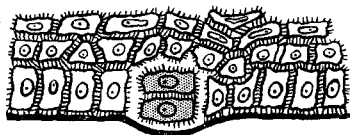


Abb. 11.

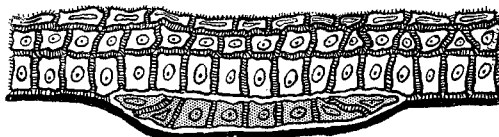


Abb. 12.

Weise, z. B. er erhält eine Drehung um 90 oder 180 Grad. In der Abb. 11 wurden zwei solche Zellen dargestellt. Die in der Umgebung befindlichen Zellen verhalten sich den ausgeschalteten Zellen gegenüber so, als ob diese zugrunde gegangen wären, trachten die Lücke auszufüllen, was zu einer Schließung der basalen Schicht führt. Die auf diese Weise an der Lederhaut lieengebliebenen, aber des Zusammenhangs mit der Umgebung endgültig verlustig gegangenen Zellen verhalten sich so, als ob sie irgendwohin über- oder ausgepflanzt worden wären: sie beginnen eine Teilung, geraten in Wucherung, womit der Anfang einer pathologischen Zellvermehrung gegeben ist. In Abb. 12 ist eine aus bereits 8 (besser gesagt, da die Ausbreitung zweidimensionisch ist, $8 \times 8 = 64$) Individuen bestehende „Geschwulst“ dargestellt, welche sich zwischen Corium und geschlossener Epidermis in jeder Richtung vorschiebt. Infolge ihrer Einklemmung zwischen die zwei unversehrten Hautschichten bleibt

sie mehr oder minder ausgebreitet, womit ihr die Möglichkeit zur Schließung ihres Gefüges ein für allemal genommen ist.

Die sich auf diese Art vermehrenden Zellen verursachen früher oder später einen Raummangel, der verschiedene Folgen hat. Die Oberfläche wölbt sich vor, das Corium wird eingedrückt. Auf den Druck und Zug reagiert auch die normale Umgebung mit Zellvermehrung bzw. Atrophie. Dem Vorschieben der pathologischen Schicht wirkt ein immer größer werdender Widerstand entgegen, was zu der bereits erwähnten Wellung und Zerknitterung dieser Schicht führt. Es entstehen Bilder, die aus der Histologie des Basalzellenkrebses gut bekannt sind, die zu lösen aber bisher nicht gelungen ist. *Krompecher* erklärt sie als Anläufe zur Talg- und Schweißdrüsenbildung, an Reihenschnitten

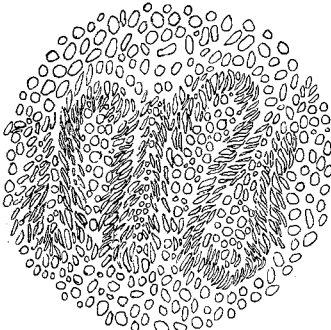


Abb. 13.

sehen wir aber, daß die Gebilde nicht röhrenförmig sind, sondern aufeinander-geschobene zusammengedrückte Platten darstellen. Die ununterbrochene Teilung und Anhäufung kann dann zu weiteren Störungen und Lösungen des pathologischen offenen Gefüges führen. Auf diese Weise entstehen mannigfache Konstruktionsbilder, wovon ein ausgeprägter Fall in Abb. 13 mitgeteilt ist. Seine Entstehungsweise kann so aufgefaßt werden, daß die Anhäufung die Epithelplatten zuerst in Falten legt.

Der Druck und Zug hat inzwischen die Reihen schief gestellt, demzufolge die Zellen spindelartig ausgezogen wurden. Der weitere steigende Druck schiebt endlich die Zellen übereinander gleitend aus den Reihen hinaus. Diese Zellen häufen sich dann sozusagen ganz ohne Gefüge oder als lauter kleine Teilgefüge in den Schleifen der Wellenlinien an, eine Art von mit Zellen gefüllten Acini bildend. Der ganze Vorgang kann als ein immer mehr fortschreitendes Zugrundegehen des Gefüges aufgefaßt werden.

Ähnliche, teilweise sehr lehrreiche Bilder können in den Schnitten aller Stadien des Basalzellenkrebses vorgefunden werden. Ihre ausführliche morphologische Zerlegung vom Gesichtspunkte der Gefügetheorie aus ist einem späteren Zeitpunkt vorbehalten, deshalb begnügen wir uns jetzt mit der Andeutung dieses noch viele ungelöste architektonische Einzelheiten in sich bergenden Problems.

Endlich entsteht in einem gewissen Zeitpunkt das ganz charakteristische Eigenschaften besitzende Geschwür. Es ist schon vom ersten Anfang an von einer Kruste bedeckt, welche in der Mitte etwas eingezogen und sehr leicht ohne Blutung entfernbar ist. Die entfernte

Kruste verdünnt sich den Rändern zu, und unter ihr finden wir, wenigstens in den jüngeren Stadien, weißlich-grauliche Basalzellenmassen. Sie zeigt also mehrere, von der gewöhnlichen, nach Substanzverlust entstandenen Kruste, abweichende Eigenschaften.

Um das Zustandekommen des Geschwürs zu verstehen, müssen wir wieder zur Wundheilung zurückgreifen. Wir wissen, daß an den durch Granulation entsprechend vorbereiteten Grund des Defektes das Epithel aus den umsäumenden Teilen hereinwächst. Anfangs entstehen nur Epithelisierungsteilungen, infolge deren immer dünner werdende, vorläufig nicht verhornende Epithelzungen an der Oberfläche vorwärtskriechen. Verhornungsteilungen entstehen nur nach einer gewissen Zeit, wenn das horizontale Gefüge genügend straff ist und die Zellen ihre Ruhelage erlangt haben. Eine die Epithelzellen vom Austrocknen schützende Verhornung entsteht also immer nur in einer gewissen Entfernung vom freien Epithelrande. Der wuchernde Rand muß auf irgendeine andere Art geschützt werden. Dies bezweckt die an jeder offenen Wunde entstehende Kruste, unter welcher sich die Zellen gut gedeckt weiterschieben können (Abb. 14).

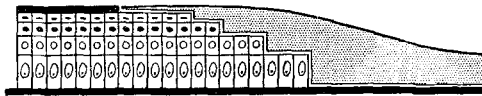


Abb. 14.

Durch diese Vorstellung gewinnt die Kruste eine viel größere Bedeutung, als ihr bisher allgemein beigelegt wurde: Sie sperrt die Wunde nicht nur einfach von der Außenwelt ab und verhindert auf diese Weise das Eindringen von außenher kommenden Schädlichkeiten, sondern sie ist es, die die Epithelisierung einer offenen Wunde überhaupt ermöglicht. Ohne ihr möchten die neu-entstandenen Basalzellen immer wieder eintrocknen, d. h. durch Wasserverlust absterben. Es ist möglich, daß die größte Bedeutung des Verbandes ebenfalls in diesem Umstande liegt. Wenn auch an größeren, offengelassenen Wunden infolge des ständigen Nässens eine Krustenbildung an der ganzen Oberfläche unmöglich ist, so finden wir am Rande doch eine ringförmige, schmale Kruste, die immer gerade den freien Epithelrand deckt.

Aus dieser Beschreibung ist für unseren speziellen Fall nur soviel wichtig, daß zur Bildung einer Kruste bzw. Geschwürs die Abwesenheit einer Hornschicht genügend ist. Während beim Basalzellenkrebs unter der Epidermis die Basalzellen wuchern, ist dabei die normale Abschuppung fortwährend im Gange. Die von ihrer ernährenden Unterlage immer mehr abgedrängte normale Epidermis verliert allmählich ihre Regenerations- und Verhornungsfähigkeit, bis endlich die letzten Reste der Hornschicht abgestoßen werden. Von diesem Zeitpunkt an wird die Oberfläche nur von Basalzellen gebildet, womit das Geschwür

zustande kommt (Abb. 15). Dieser Vorgang kann oft makro- und mikroskopisch gut beobachtet werden. Besonders schön war er in einem Falle ausgeprägt, wo die stufenweise erfolgende Abstoßung der Hornschicht bei einem rasch wachsenden Basalzellenkrebs klar verfolgbar war. Es entstanden an der Oberfläche überall kleine Lücken, die sich fortwährend vergrößerten und die von einer verdünnten, spitzentuchartig gesäumten Hornschicht begrenzt waren. Der ganze Vorgang entsprach völlig einer Abnützung.

Die erstentstandene Kruste wird bald abgestoßen, wodurch das Geschwür vergrößert wird. An seiner Oberfläche und in der Tiefe sind überall nur Basalzellen vorhanden, wodurch der Zusammenhalt der Hornschicht nicht nur unterbrochen wurde, sondern auch die Möglichkeit einer normalen Epithelisation verschwunden ist, da die gesunde Keimschicht dieses fremde Gefüge nicht überwachsen kann, oder, wenn dies auch möglich wäre, gerade so wie die ursprüngliche

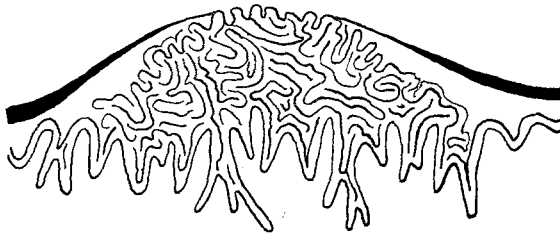


Abb. 15.

Oberhaut wieder zugrunde gehen müßte. Das weitere Wachsen des Geschwürs ist jetzt schon aus sekundären Ursachen begreiflich. Die ständige Borkenbildung, das fortwährende Absterben von Basalzellenmassen, Infektion der Wunde, die reaktive Entzündung und allerhand an der Haut unumgängliche mechanische, thermische usw. Schädigungen tragen alle dazu bei, daß das Geschwür, wenn auch langsam, doch fortwährend weiterwächst. Die Ausbreitung ist anfangs, und meist lange Zeit, nur oberflächlich, später dringt das Geschwür auch in die Tiefe, aber immer in solchen Richtungen, in welchen das lockere und flüssigkeitsreiche Gewebe dem mechanischen Vordringen der Zellenmassen den wenigsten Widerstand leistet. Wenn das Geschwür eine erhebliche Größe erreicht hat, trocknen in seinen mittleren Teilen alle Geschwulstmassen ab. Granulationsgewebe, Bindegewebe, Muskel- oder Knochengewebe können frei liegen, deren oberflächliche Schichten ebenfalls durch Austrocknen zugrunde gehen. Der fatale Umstand liegt immer darin, daß die Basalzellenhaufen unter den Rändern weiterwuchern und dadurch eine Überhäutung unmöglich machen. Der Vorgang ist mit einem solchen größeren oberflächlichen Substanzverlust vergleichbar, bei

welchem man die Epithelisation durch fortwährende Kauterisation der Ränder verhindern würde, und dadurch auch die Tiefe der Wunde immer zunehmen müßte.

Das Wesen dieser Entstehungsart ist darin zu suchen, daß eine Geschwulst einen ausgebreiteten Substanzverlust verursachen kann, ohne daß man gezwungen wäre, in ihren Zellen einen zerstörenden, bösartigen Charakter anzunehmen. Diese Zellen griffen ihre Nachbarzellen nicht an, vernichteten sie keineswegs, im Gegenteil, sie brachten einen Defekt trotz jeder Abwesenheit von Bösartigkeit, mehr infolge eines Negativums, des Mangels der Verhornungsfähigkeit zustande.

Diese Entstehungsart des Basalzellenkrebses scheint in ziemlich gutem Einklang mit dem klinischen Bilde und mit den mikroskopischen Befunden zu sein. Nur ein Punkt benötigt noch eine nähere Erwägung: Warum verlieren die Geschwulstzellen sofort vollständig ihre Verhornungsfähigkeit, auch dann, wenn sie sich annehmbarerweise in mehr oder minder unvollständigen selbstgeschaffenen Gefügen befinden? Daß die am Rande von offenem Gefüge stehenden Zellen nur einer Epithelisationsteilung fähig sind, wissen wir bereits. Auch haben wir ausgeführt, daß die Verhornungsteilung keine vollwertige Teilung ist, zu ihrem Zustandekommen braucht die Zelle nicht nur Ruhe, sondern auch einen entsprechenden Stoffwechsel, durch welchen sie die zur Verhornung nötigen Stoffe aus der Umgebung aufnimmt und verarbeitet. Es ist möglich, daß die entsprechende Nähe des Blut- und Lymphkreislaufes dazu notwendig ist, was nur in einer entsprechend organisierten Unterlage — allererst in Corium — gegeben ist. Übrigens finden wir eine unvollständige Verhornung, *Parakeratose*, oft vor, außerdem kennen wir das *Carcinoma spinocellulare* (*Cancroid*), in welchem echte Verhornung regelmäßig vorkommt. Dieses unterscheidet sich vom Basalzellenkrebs nur in der Erhaltung der Verhornung. Die in ihrer Architektur bestehenden Unterschiede zeigen eben dahin, daß die Verhornung vom Ernährungsgrad irgendwie abhängt, denn das Cancroid bildet nie solche ungeheure Zellenmassen wie der Basalkrebs, seine Keimschicht grenzt überall an gefäßreiches Bindegewebe. Es kommen auch oft echte Übergänge vor, was alles darauf hinweist, daß die Verhornung von den erwähnten Umständen, Gefüge, Ernährung und Stoffwechsel abhängt.

Die Störung des Gefüges kann am einfachsten das Trauma — welches hier in seinem weitesten Sinne gefaßt wird — verursachen. Dies wäre die *Entstehungsursache* dieser Geschwulst, im Gegensatz zu der bisher behandelten formalen Entstehung, womit wir auf den Boden der *Virchow-schen Reizungstheorie* gelangt wären. Das Einleuchtende dieser Lehre steht in unseren Tagen, seit die experimentelle Krebsforschung so große Erfolge gezeitigt hat, außer Zweifel. Unter Trauma muß allererst die

chronische Reizung verstanden werden, deren krebszeugende Eigenschaften wir nunmehr gut kennen und deren Wirkungsweise vom Standpunkt der Gefügetheorie so aufgefaßt werden muß, daß dieselbe das Gefüge immer und immer erneut auflöst, entweder unmittelbar, oder, wahrscheinlich oft, auch mittelbar, indem die chronische Entzündung die Ebenheit der Lederhautoberfläche bricht, ihre Kreislaufsverhältnisse verschlechtert und die gewaltsame Trans- und Exsudation, so wie die durch das Epithel auswandernden Leukocyten infolge Einkeilung die Basalzellen voneinander trennen. Das Zusammenspiel dieser und ähnlicher Vorgänge löst endlich irgendwo eine Zelle oder Zellgruppe in der oben geschilderten Weise von dem Gefüge ab. Diese Annahme wird durch die bei der Hornhautepithelneubildung gewonnenen Erfahrungen, nach welchen bei der reißend vor sich gehenden Regeneration anfangs nur ein minder widerstandsfähiges, verletzbares Gefüge entsteht, welches nur später, mit der erfolgten Ruhe stark wird, bekräftigt. Die junge Epidermis ist Schädigungen gegenüber empfindlicher, sie öffnet sich leichter, was alles zusammen während der chronischen Reizung immer günstigere Verhältnisse für die Entstehung des Krebses schafft.

Eine einzige Gewalteinwirkung kann ebenfalls einen Krebs oder auch Sarkom hervorrufen, wie wir dies aus zahlreichen Beispielen des Schrifttums wissen. Zwar nennt diese Literatur *Askanazy*¹¹ „eine Sammlung von Anekdoten“, aber zweifellos nur darum, weil man bisher infolge des Begriffes der „Zellenmalignität“ einen annehmbaren Zusammenhang zwischen einem einzigen Trauma und der Geschwulst nicht finden konnte. Auch zwischen unseren in der Tab. 1 zusammengestellten Fällen finden sich mehrere, in denen nach Möglichkeit feststellbar war, daß die Ursache des Krebses nur ein einziges Trauma sein konnte. Z. B., es traf einen gesunden Mann in den besten Jahren ein Hufschlag am Gesicht, welcher die Haut in einer Länge von 5 cm aufriß. Er suchte sofort ärztliche Hilfe. Der Arzt vernähte die Wunde, die laut Bezeugen des Arztes in kurzer Zeit per primam heilte. Nach 4 Wochen entstand in der Narbenlinie eine kleine Geschwulst, die bald exulcerierte, sich rasch ausbreitete und sich als Basalzellenkrebs erwies. In diesem Falle zerriß das Trauma das Gewebe wahrscheinlich in so unglücklicher Weise, daß ein Epithelstückchen sich vom Gefüge ablöste und unterhalb der Oberfläche irgendwie so einheilte, daß es selbst kein geschlossenes Gefüge mehr erzeugen konnte. Freilich wird ein einziges Trauma nur selten eine Geschwulst hervorrufen und auch dann eher die zerquetschten Rißwunden als glatte Schnitte — doch die Möglichkeit des Entstehens ist in jedem Falle gegeben.

Außer der Gewalteinwirkung ist unter Umständen auch die Möglichkeit einer spontanen Lösung des Gefüges vorstellbar. Z. B. im Greisalter, wenn die Lederhaut atrophisch wird, wodurch feine Furchen usw.

an ihrer Oberfläche entstehen können, mit daraus sich ergebenden, abweichend verteilten Spannungs- und Ernährungsverhältnissen. Die über den Unregelmäßigkeiten sich befindliche Basalzellschicht kann den mit der Torsion verbundenen Druckverhältnissen nicht standhalten, ihr Brückensystem degeneriert und reißt ab, dadurch können kleinere und größere Schichtteile aus dem Gefüge ausgeschaltet werden. Es muß bei weitem nicht sofort ein Krebs entstehen, wenn auch die Möglichkeit dafür vorhanden ist. Die ausgeschalteten Zellen können sich wieder zu einem geschlossenen Gefüge vereinigen, wodurch eine gewöhnliche Warze entstehen kann. Diese während des normalen Alters sich abspielenden Verschiebungen in den Geweben kennen wir vorläufig nicht, deshalb sind nur die traumatisch entstandenen Lösungen des Gefüges einfach erklärbar und handgreiflich. Es kann aber möglich sein, daß das Intercellularsystem selbst seine eigenen Krankheiten besitzt, Degenerationen, Atrophien, Mengen- und Artveränderungen, die in letzter Instanz alle zur Lösung des Gefüges führen können. Auf Rassenunterschiede weist z. B. jener Umstand hin, daß Teerkrebs bei der weißen Maus leicht herbeigeführt werden kann, dagegen beim Meer-schweinchen nie gelingt. Es kann angenommen werden, daß die Eigenschaften des Gefüges vererbt werden, womit die bekannte Vererbung der Krebsdisposition erklärt werden könnte. Von allen diesen Sachen zu sprechen, ist es noch frühzeitig, wir wissen von alledem vorläufig nichts. Spätere histologische und experimentelle Untersuchungen müßten auf diese Fragen Antwort geben.

Betreffs des Gefüges der Basalzellengeschwulst stehen uns gewisse Angaben und Beobachtungen schon zur Verfügung. Unser eigenes Material lieferte bereits mehrere in dieser Hinsicht bemerkenswerte Bilder, zwar kämpfen wir vorläufig noch mit den technischen Schwierigkeiten ihrer guten Sichtbarmachung. Das Intercellularsystem und noch mehr die Tonofibrillen sind nur mit speziellen, technisch gut durchgearbeiteten Färbungsmethoden darstellbar. Außer den erwähnten *Kromayerschen* und *Beckschen Methoden* sind es besonders *Unnas* Verfahren, die die besten Ergebnisse liefern, jedoch ist ihre Vorbedingung, daß das Material in Alkohol fixiert werde. Unsere Fälle wurden vorwiegend in Formol fixiert, das keine so schönen Bilder gibt. Es gelang trotzdem schon mehrfach die weiter unten erwähnten, von *Krompecher* und *Beck* mitgeteilten Veränderungen des Brückensystems festzustellen. Es wird aber noch eine Zeitlang dauern, bis besonders das Verhalten der Tonofibrillen im Basalzellenkrebs vollständig klargestellt und der augenscheinliche Zusammenhang zwischen Wucherung und Gefüge erwiesen wird.

Öfters vorkommende Abnormität des Brückensystems ist die Verlängerung der Brücken, wodurch die perlenartigen Intercellularlücken

ausgezogen erscheinen. Die Dehnung kann stellenweise so stark sein, daß die Verbindungen abreißen. Außerdem können die Brücken kolbenartig verdickt sein, wodurch merkwürdige Punktreihen im System entstehen. Weiter kommt oft vor, daß die Linien zu einer feinen Punktlinie, oder gar zu einer staubartigen Masse zerfallen sind. In Abb. 16 sind das normale Gefüge und diese erwähnten Abnormitäten dargestellt. Zumeist könnten wir aber das ganze System überhaupt nicht darstellen. Die Zellen sind jedem Anschein nach ohne jeglicher Verbindung aneinandergepreßt. Freilich ist es fraglich, ob diese Erscheinung nicht nur eine Folge unserer bisher unzulänglichen Technik war, und es uns später doch gelingen wird, wenigstens die Reste eines Fibrillensystems sichtbar zu machen. Die morphologischen Studien sind im Gange, die Natur dieser Arbeit erfordert aber viel Zeit und Geduld, denn Versager kommen störend oft vor, und die Feststellung und Beseitigung ihrer Ursachen ist nicht immer leicht.



Abb. 16.

Die im Schrifttum vorfindbaren Angaben beweisen aber, daß diese Arbeit doch fruchtbar werden kann. Die vielleicht wichtigsten finden wir beim großen *Unna*, der als erster das Zugrundegehen des Intercellularsystems beim Hautkrebs beschrieb. *Unna* sagt folgendes (14, 680):

„Wir kommen nun zu einem dritten und wichtigen Punkte von allgemeinerem Interesse, welcher bisher noch stiefmütterlicher behandelt worden ist als die Natur der Bindegewebszellen beim Krebse, d. i. die Struktur der Krebs epithelien selbst. Schon oben, indem wir die alveolären Krebse als eine besondere und gar nicht überwiegende Gruppe der Hautkrebsse aussonderten, kamen wir zu der Erkenntnis, daß gewisse elementare Eigenschaften der Krebszellen vorhanden sein müßten, deren Variation die großen Differenzen der größeren Architektur speziell zwischen den vegetierenden und walzenförmigen Krebsen einserseits und den alveolären andererseits zuwege brächte. Wenn wir dort diese Grundeigenschaft, größere oder geringere Beweglichkeit, vom physiologischen Standpunkt aus vorläufig definierten, so entsteht hier die wichtige Frage, ob sich histologische Kriterien als eine sichere Grundlage für die Annahme der genannten Veränderungen finden lassen. Dieses ist nun in der Tat der Fall. Man braucht nur die Epithelien nicht in der hergebrachten Weise mit kernfärbenden Mitteln, auch nicht mit den von uns empfohlenen Protoplasma darstellenden Methoden, sondern auf eine solche Weise zu tingieren, daß speziell die Epithelfaserung der Stachelschicht* deutlich hervortritt. Man überblickt dann sofort den Zusammenhang der Stachelzellen untereinander und den der Epithelien der Krebszüge mit den Deckepithelien.

* Wasserblau-Orcein-Methode, Säurefuchsin-Pikrin-Methode (s. unten), Gentiana violett-Jod-Methode nach *Kromayer*.

Wenn man nun auf diese Weise Schnitte von verschiedenen Hautkrebsen prüft, beispielsweise solcher von walzenförmigen oder alveolärem Bau, und miteinander vergleicht, so wird man wahrnehmen, daß sehr große Verschiedenheiten vorkommen. Je fester der Krebs gebaut ist, desto besser ist die Faserstruktur erhalten, und desto besser sind die Verbindungsbrücken zwischen den Epithelien ausgebildet. Je loser die Epithelzüge gefügt sind, desto schwieriger und unvollkommener ist Epithelfaserung und Stachelung darzustellen, und bei den alveolären Krebsen fehlt sie ganz. Wo immer sich von dem Deckepithel voluminöse, runde Epithelien einzeln oder gruppenweise abschnüren, kann man ziemlich sicher sein, daß an dieser Stelle die allgemeine Epithelfaserung wie abgeschnitten aufhört. Die jungen Epithelien haben dann eine neue eigene Struktur gewonnen, statt des zirkulären, schlingenförmig gebogenen und des radiär ausstrahlenden Fasersystems zeigen sie ein einheitliches feineres oder gröberes Netz von Protoplasmafasern, in dessen Mitte der Kern aufgehängt ist. Sie gleichen in bezug auf die netzförmige, schaumige Struktur der Protoplasmafaserung den großen Spinnenzellen des Bindegewebes oder besser noch vielen einfachen Drüsenepithelien. Wie diesen ist ihnen selbstverständlich eine größere Selbständigkeit, eine geringere Abhängigkeit von den Nachbarzellen und dem Epithelgewebe als einem Ganzen eigen. Nach diesem konstanten Befunde ist die oben geäußerte Hypothese einer größeren Beweglichkeit der Epithelien bei den alveolären Krebsen wohl gerechtfertigt.

Wir stehen hier also einem allgemeinen Gesetze von ziemlicher Tragweite gegenüber.“

Wir sehen aus diesem letzten Satze, daß er seinem Befunde eine „ziemliche Tragweite“ beigelegt hat, jedoch hatte weder er noch jemand anderer diesen Gedankengang wieder aufgegriffen und weiter entwickelt. Wir müssen vielleicht gar nicht hervorheben, daß wir denselben ebenfalls nur dann angetroffen haben, als wir nach das Gefüge betreffenden literarischen Angaben fahndeten.

Eine ganze Fülle von wichtigen Einzelheiten finden wir in *Beck* und *Krompechers*¹⁶ und *Krompechers*¹ Arbeiten. Wir dienen nur mit einzelnen herausgegriffenen Beispielen.

Auf der 33. Seite der ersten Arbeit wird ein gemischter baso-spino-cellulärer Krebs mitgeteilt, mit Hornperlen und Parakeratose. Aus der Beschreibung geht hervor, daß das Gewebe um die Cancroidperlen herum und in der Umgebung der Parakeratosen ein, wenn auch nicht ganz normales Brückensystem besitzt. Wo dieses verschwindet, dort wird die Wucherung gleich viel lebhafter, und in diesen Teilen wird nur Basalgewebe erzeugt.

Auf der 39. Seite wird ein typischer Cancroid beschrieben. In diesem ist die Epithelfaserung im allgemeinen gut erhalten, sie färbt sich aber nur stellenweise gut.

Auf der 27. Seite (Fall 7) wird ein Basalzellenkrebs geschildert, dessen interepitheliale Verbindungen im Zugrundegehen begriffen sind, demzufolge die Zellen sich trennen, wodurch ein von ihnen „reticuliert“ genanntes Epithel entsteht. (S. Abb. 9 der genannten Arbeit, an welcher die Risse, Auseinanderweichungen und die starke Erweiterung der Intercellularlücken gut sichtbar sind).

Das Epithelfasersystem des 12. Falles ist ebenfalls krank. Fast überall sind die Zellen von einer äußerst feinen körnigen Substanz übersät, wodurch die Zellen wie bestäubt erscheinen. Überall ist diese Veränderung, dieser feinkörnige Zerfall, durch welchen sehr wahrscheinlich die normale Epithelfaserung zugrunde geht, oder mindestens stark leidet, zu beobachten.

Der 14. Fall mit parakeratotischen Herden weist ebenfalls mehrere das Gefüge betreffende bemerkenswerte Punkte auf. Infolge der Wichtigkeit sei aus

ihrer Beschreibung folgendes wörtlich mitgeteilt: „Das Fasersystem ist in einem Teil der Epithelien sehr schön entwickelt, und schon mit der Safranin-Wasserblau-Tanninfärbung gut sichtbar; schärfer tritt sie natürlich bei Anwendung der Weigertschen Fibrinfärbung hervor. Am deutlichsten sind die Epithelfasern in den zentral gelegenen Zellen der Epithelnester sichtbar, da, wo sie ein System von in jeder Richtung sich kreuzenden, knapp bis an die Kerne reichende Bündeln bilden. In den peripheren, den Basalzellen entsprechenden Zylinderzellen sind sie weniger deutlich *und in den losgelösten, doch noch lebensfähigen runden Epithelzellen, in welchen man, wie schon erwähnt, oft Mitosen wahrnehmen kann, fehlen sie vollständig.*“*

Aus dieser Beschreibung möchten wir besonders hervorheben, daß die Untersucher gerade dort die meisten Mitosen fanden, wo das Gefüge vollständig fehlte. Es ist nicht wahrscheinlich, daß dieser für unsere Theorie beinahe als Beweis in Betracht kommende Befund ein Spiel des Zufalls wäre, wenn auch weitere ähnliche Befunde noch notwendig sind.

In den Schlußbetrachtungen der anregenden und an Angaben reichen Arbeit finden wir folgendes (S. 64):

„An Stellen, wo die Zellen schon voneinander gerissen sind, findet man Stücke abgerissener, körnig degenerierter Fasern, welche in die zwischen den Zellen gelegenen Räume hineinragen. Wo der Zerfall weiter fortgeschritten ist, findet man größere Höhlen und Lücken, in denen losgelöste Zellen mit fetzigem Protoplasma und oft regressiv verändertem, diffus oder gar nicht färbbarem Kern Chromatinreste und intensiv gefärbte Fasernkonvolute einschließen, von welchen letzteren aber schwer anzugeben ist, in welchem Maße sie die Epithelfasern und inwiefern sie Fibrinfasern sind.“

Und weiter (S. 65): „So verführerisch nun auch diese Bilder sind und so viel sie auch zum Nachdenken aneifern, wollen wir uns doch bloß mit Konstatierung dieser ... begnügen.“

Und was den allerersten Anfang der Geschwulst betrifft (S. 67): „Die mit ödematöser Einschmelzung der untersten Epithelzellen beginnende Wucherung der Basalzellschicht in Form mehrzelliger Epithelverbände und das durch Aneinanderstoßen desselben entstandene spitzentuchähnliche Basalzellenreticulum, stellt ein Anfangsstadium des drüsenartigen Oberflächenepithelkrebses dar. Ob das Anfangsstadium desselben stets das hier geschilderte ist, kann natürlich an diesem einen Fall nicht entschieden werden, jedenfalls aber ist es interessant zu verfolgen, wie die Entwicklung der Naevi resp. der Naevocarcinome und drüsenartigen Oberflächenepithelcarcinome anfangs durch ödematöse Schwellung und Lösung der pigmentierten Basalzellen und gleichzeitige Wucherung derselben Zellschicht eingeleitet wird.“

Auf der 93. Seite: „In den Epithelzellen der *Basalzellenkrebs* ist es uns *nie gelungen, ein deutliches Fasersystem darzustellen.*“

Aus dem Schrifttum könnte man noch reichlich zerstreut auffindbare Angaben sammeln; es genügt aber vielleicht schon soviel, um zu beweisen, daß so ausgezeichnete Histologen und hervorragende Forscher, wie *Unna*, *Beck* und *Krompecher*, den Untergang des Gefüges nicht nur gefunden haben, sondern diese Erscheinung sie in nicht kleinem Maße auch nachdenklich machte.

Mit Hilfe der Gefügetheorie können mehrere, bisher rätselhaft erscheinende Eigenschaften des Basalzellenkrebses erklärt werden. Zum Beispiel die in sehr breiten Zeiträumen schwankende Entstehung. Es gibt solche Warzen, die in der Jugend oder Mittelalter entstehen,

* Im Original nicht kursiv.

sehr langsam, beinahe unbemerkt wachsen, und nur im höheren Alter eine stärkere Wachstumsneigung zeigen, bis sie endlich geschwürrig zerfallen. In solchen Fällen ist die Lösung des Gefüges sehr unvollständig, und die Geschwulstzellen bilden ebenfalls ein mehr oder weniger geschlossenes Gefüge, oder es entstand nur eine Entspannung im Gefüge, welche aber als pathologischer Teilungsreiz wirkte. Die gesteigerte Zellenbildung füllt die Lockerung des Gefüges aus, wodurch im Endergebnis eine etwas breitere und tiefere zottige Basalschicht, d. h. eine umschriebene Hautverdickung verursacht wird. Diese Stelle kann als ein zum Krebs örtlich veranlagter Punkt betrachtet werden, denn an dieser Stelle ist die Auflösung des Gefüges erleichtert. Die gesteigerte Abstoßung und die nach der Herstellung des normal gespannten Gefüges eingetretene Teilungsrue kann wieder zum allmählichen Verschwinden der Verruca führen, wie wir das oft beobachten können. Wenn dagegen ein Trauma die Zellen ausschaltet, ist die Ausschaltung notwendigerweise immer vollständig. In solchen Fällen entsteht der Erfahrung entsprechend meist rasch eine verhältnismäßig große Geschwulst.

Nach der Gefügetheorie müssen wir als möglich erachten, daß auch eine Selbstheilung des Krebses vorkommen kann. Wie bereits erwähnt wurde, wird dies durch verlässliche Beobachtungen bestätigt. Die ausgeschalteten Zellen können sich unter Umständen in das originelle Gefüge wieder zurückfinden, wenn z. B. auch die normale Epidermis einen Defekt erhält, und so ihr offenes Gefüge mit dem des Krebsgewebes zusammentrifft und sich beide zu einem einzigen geschlossenen Gefüge vereinigen. Dies wird aber wohl am seltensten der Fall sein, eher kann die Selbstheilung dadurch entstehen, daß die ausgeschalteten Zellen im ganzen zugrunde gehen, und dadurch die Geschwulst zu einer gewöhnlichen Wunde wird. Ausgiebigere eitrige Entzündung kann dazu verhältnismäßig leicht Gelegenheit bieten. Oder es können die Geschwulstzellenhaufen durch Bindegewebe vollständig voneinander isoliert werden, was ebenfalls zur Heilung führen kann, denn es ist die Möglichkeit, daß die einzelnen Herde sich zu einem vollständigen Gefüge schließen, gegeben. In einem Teil unserer Operationen ist die endgültige Heilung zweifellos auf diese Weise entstanden, wenn nämlich nach der Entfernung unter der Narbenlinie in der Tiefe Geschwulstreste zurückgeblieben sind (Abb. 1). Diese Reste stellten nach der Operation lauter einzelne offene Gefüge dar, denen aber durch den durch ihnen gehenden Schnitt die Fähigkeit zur Schließung zurückgegeben wurde (Abb. 17). Diese

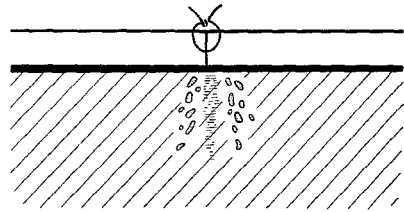


Abb. 17.

voneinander durch Bindegewebsstränge getrennten Inseln benehmen sich so, als ob wir einfach Epithelinseln unter die Haut gepflanzt hätten. Im schlimmsten Falle bilden sie Cysten, aber Rezidive können sie nicht verursachen. Nichtsdestoweniger ist die Möglichkeit von Rezidiven vorhanden, denn es können auch in der Oberfläche krankhafte Stellen — offenes Gefüge — zurückbleiben, ja sogar die Operation selbst kann das Gefüge öffnen. Etwas Ähnliches kommt dann vor, wenn nach der Operation eines verhältnismäßig gutartigen Gewächses dieses rapid bösartig wird.

Mit dem Fehlen des Rezidivs hängt die Frage der Metastasenbildung eng zusammen. Dieses beim Basalzellenkrebs sozusagen nie vorkommende, wichtigste Kriterium der Bösartigkeit ist vom histologischen Gesichtspunkte aus gleichbedeutend mit dem infiltrativen Wachstum und der Zellenisolation. Letztere, die eigentliche histologische Grundlage für die Metastasenbildung, ist vom Standpunkte der Gefügetheorie leicht verständlich. Je unvollständiger das Gefüge ist, desto mehr ist auch die Möglichkeit vorhanden, daß einzelne Zellen sich abtrennen und verschleppt werden. Man kann voraussetzen, daß es auch solche bösartige Geschwülste gibt, in denen ein Gefüge überhaupt nicht vorhanden ist, sondern jede geteilte Zelle sofort in zwei voneinander unabhängige Individuen zerfällt. Zellenisolation und Metastase kann in solchen Fällen schon während der allerersten Periode der Entstehung zustande kommen. Außer des Gefügezustandes nehmen an diesen Vorgängen wahrscheinlich auch die aktiven und passiven Zellbewegungen, die bei der Wundheilung eine nicht unerhebliche Rolle spielen, teil.

Beim Basalzellenkrebs löst sich das Gefüge wahrscheinlich nie vollständig auf, auch im Falle von ausgeschalteten Zellen nicht. Die isolierten Zellen behalten ihre Fähigkeit für Gefügebildung immer bei, wodurch verständlich wird, daß eine Isolation eventuell einer Heilung gleichgesetzt werden kann, denn die isolierten Zellen können sich zu einem geschlossenen Gefüge vereinigen. Bemerkenswert von diesem Gesichtspunkte aus sind einige Beobachtungen, die beim experimentell erzeugten Krebs gesammelt wurden. Ein durch *Borst* erzeugter Krebs bildete sich z. B. nach einem Probeausschnitt völlig zurück. Wahrscheinlich, weil das offene Gefüge hierdurch wieder geschlossen wurde. Dann konnte z. B. *Fibiger* beim Spiropterakrebs oft Metastasen nachweisen, diese blieben aber meist *mikroskopisch* klein. Es ging ihnen also eine unbegrenzte Wachstumsfähigkeit ab, wahrscheinlich, weil durch die Verschleppung und Isolation die Möglichkeit zur Schließung eines Gefüges wieder vorhanden war.

Die Gefügetheorie wirft ein neues Licht auf das Metastasenproblem, da aus den isolierten Zellen nach den lokalen Umständen geschlossene oder offene Gefüge entstehen können — übereinstimmend mit den

klinischen Erfahrungen, nach welchen gewisse Gewächsarten nur an gewissen Körperstellen mit Vorliebe Metastasen mit Wachstumsneigung bilden, andere Körperstellen dagegen völlig verschont lassen, weil an diesen Stellen sofort geschlossene Gefüge entstehen, die dann mit der Zeit untergehen.

Es ist bekannt, daß im Basalzellenkrebsgeschwür die Krebsmassen immer zusammenhängende Schichten bilden. Wenn wir im einzelnen Schnitt isolierte Nester auch vorfinden, so stellt sich bei der Überprüfung von Serien heraus, daß diese Inseln miteinander und mit der Basalschicht der Oberhaut zusammenhängen. Am schönsten wird dasselbe durch *Petersens* erwähnte Rekonstruktionsuntersuchungen erwiesen, aus denen erhellt, daß Isolation in keinem seiner Modelle vorfindbar war. *Petersen* stellt fest, daß „die gesamten Epithelmassen des Krebses einen einheitlichen zusammenhängenden Stamm bilden“.

Dieser Umstand überraschte sowohl *Petersen* wie *Krompecher*, diese beiden besten Kenner dieser Geschwulstart. Eine Erklärung für diese Erscheinung konnten sie nicht finden. Wie *Petersen* bemerkt:

„Da jedes Carcinom die Fähigkeit der Metastasierung hat, so wird natürlich auch bei diesem Carcinom einmal die Kontinuität unterbrochen, aber es geschieht dies doch sehr spät und offenbar nur an wenigen Stellen.“

Vom Gesichtspunkte der Gefügetheorie ist diese merkwürdig erscheinende Beobachtung selbstverständlich und natürlich. Zwischen allen zellreichen Geweben des Körpers ist vielleicht gerade die verhornende Oberhaut die, die schon aus biologischen Gründen das stärkste Gefüge besitzt. Wir müssen nur an die Hornschicht denken, deren starkes Gefüge zu einem einheitlichen, widerstandsfähigen Continuum schon vor der Verhornung gegeben sein muß. Die aus traumatischen Gründen ausgeschalteten Kolonien müssen ein ebenso starkes Gefüge besitzen, wodurch die Möglichkeit zur Geschwürsbildung zwar gegeben ist, eine Metastase jedoch nicht vorkommen kann. Damit wäre dieser Gegensatz zwischen beiden Erscheinungen gelöst.

Es wird durch die Gefügetheorie außer der Bauart des Basalzellenkrebses auch das verständlich, warum derselbe nur am Plattenepithel vorkommt, und warum wir in ihm nie weitere Differenzierung zu Drüsen, Haarbälgen usw. vorfinden. Die physiologische Aufgabe der Hautregeneration besteht in der Überhäutung und Abschließung von Oberflächendefekten. Deshalb bleibt das Epithel — wie wir aus der Wundheilung sehr gut wissen — gegenüber dem Bindegewebe immer passiv. Zur Organisierung von Drüsen usw. benötigt die Haut eine entwicklungsgeschichtliche formative Energie, welche das Produkt vom Zusammenarbeiten des Epithels und Bindegewebes ist, und, als eine Eigenschaft, der Haut, als Ganzes betrachtet werden muß. Der alleinigen Oberhaut

verbleibt mit der Abschließung der Entwicklung nur die einzige Fähigkeit der Verhornungs- und Epithelisationsteilung, wodurch sie sich nur an der Oberfläche vermehren kann; die Fähigkeit, einen mit nur Fibrin oder Gewebesaft gefüllten, nur geringfügigste Oberflächenspannung besitzenden Spalt zu öffnen, geht ihr aber ab. Dies wäre der wesentliche Unterschied anderen, nicht schützenden Epithelarten, z. B. einem Drüsenepithel gegenüber, welches nach Beendigung der Entwicklung seine drüsenbildende Fähigkeit beibehält und so unter günstigen Umständen nach Eröffnung seines Gefüges eine adenoplastische Teilung beginnt und so z. B. ein Adenocarcinom erzeugt.

Krompecher fiel es bereits auf, daß Basalzellenkrebs nur aus Pflasterepithel entstehen, konnte aber keine Erklärung für diese Erscheinung geben:

„Bemerkenswert erscheint es nun, daß die Basalzellentumoren bloß vom Pflasterepithel resp. von denjenigen Drüsen ausgehen, welche auf Pflasterepitheloberfläche münden, hingegen, wie es scheint, an Stellen des Zylinderepithels fehlen. Woran dies liegt, kann ich nicht angeben und will auch darauf nicht näher eingehen“ (*Krompecher*, Basalzellenkrebs, S. 246).

Die Frage der Differenzierung wurde bereits gestreift. Beim Basalzellenkrebs entsteht aus dem verhornenden Epithel bei denkbar gutartigstem Wachstum eine Geschwulst, deren Gewebestruktur vom Muttergewebe abweichend ist. Statt allen Schichten entstehen nur kleine, gleichförmige, protoplasmaarme Zellen, die keiner weiteren Veränderung fähig sind. Für diese Erscheinung prägt die Onkologie den Begriff der „Unreife“. Die Gefügetheorie rückt diesen Begriff in ein neues Licht. Der ständige Zwang zur Epithelisationsteilung infolge des offenen Gefüges und das Fehlen der Bedingungen für Verhornungsteilung sind die alleinigen Ursachen für diese Erscheinung. Es entstehen immer nur Basalzellen, die aber, was ihre „Reife“ betrifft, vollausgereifte Basalzellen sind, die unter entsprechenden Umständen auch eine vollständige Hornschicht bilden könnten.

Damit wären wir zum letzten Punkt unserer, das Wesen der Gefügetheorie betreffenden Auseinandersetzungen gelangt: Zur *experimentellen Beweisführung*. Nach dem Ausgeführten müßte nämlich zu allererst gezeigt werden, daß unter entsprechenden Umständen auch die Krebszellen des Hautcarcinoms normales Epithel erzeugen können. Dies könnte durch ein dem *Thierschen* ähnliches Verfahren versucht werden, oder noch einfacher mit Überpflanzung von carcinomatösem Gewebsbrei oder kleinster Gewebstücken unter die Haut. Im Falle von genügend kleinen, jedoch lebensfähigen Teilen müßten nach unserer Voraussetzung wenigstens in einem Teil der Fälle normale Oberhaut, bzw. subcutane Epithelcysten entstehen. Es müßte auf eine entsprechend weit ausgeführte Verkleinerung und Verteilung Gewicht gelegt werden,

denn es bestände sonst die Gefahr der Überpflanzung des ganzen offenen Gefüges. Im Falle von einigen Zellen oder ganz kleinen Teilen ist diese Gefahr am geringsten.

Dieser Versuch wäre jedenfalls ein umgekehrter, negativer Versuch. Den eigentlichen Beweis möchte das positive Verfahren verschaffen, durch welches auf irgendeine Weise eine Epithelzellenkolonie so aus ihrem Gefüge ausgeschaltet werden müßte, daß sie sich weder in das ursprüngliche Gefüge zurückfinden, noch selbst ein geschlossenes Gefüge bilden könne. Jene Situation sollte zustande gebracht werden, die in Abb. 12 mitgeteilt ist. Für diese feine Operation eine ausführbare Technik zu finden, scheint aber nicht leicht zu sein, wenigstens ist es uns bisher nicht gelungen. Es müßte ein Hautlappen aufgeklappt, ihr Corium von unten durchschnitten, die unversehrte Epidermis auf eine Strecke abgedrängt und in die so entstandene Tasche ein kleines Epidermis-

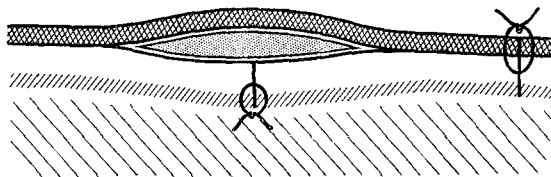


Abb. 18.

stückchen ohne Hornschicht eingeschoben, dann das ganze in seine ursprüngliche Lage zurückgebracht werden (Abb. 18). Dies scheint der einzig gangbare Weg zu sein, aber, da die Lederhaut durchschnitten und deshalb entspannt ist, ist die Möglichkeit einer Schließung des überpflanzten offenen Gefüges nicht ausgeschlossen. Die Haut der gewöhnlichen Versuchstiere ist so fein, und mit Haaren so stark besetzt, daß sie sich zu dieser Operation nicht eignet, denn ein genaues Eindringen zwischen Lederhaut und Epidermis ist kaum ausführbar.

Es kann kaum vorgestellt werden, wie die Schließung eines unter die Haut gesenkten Gefüges zu verhindern wäre. Wenn wir, wie immer, ein Epidermisstückchen isolieren und zwischen derben Coriumplatten fesseln möchten, damit es sich nur in zwei Richtungen ausbreiten kann, so ist die Möglichkeit der Schließung doch noch immer vorhanden, und wenn sie vorhanden ist, dann stellt sie sich früher oder später auch sicher ein. Das Epitel müßte mit der Oberhaut in Verbindung gelassen und versenkt werden. Da auf diese Weise das Gefüge nur an einem Ende geöffnet wurde, ist auch die Bildung eines neuen geschlossenen Gefüges unmöglich gemacht worden, gleichwohl verhinderten wir damit die Möglichkeit der Wundheilung. Eiterung möchte eintreten, und letzten Endes möchten wieder die beiden freien Ränder des Epithels

zusammentreffen. Es liegt in der Natur der Sache, daß das Gewebe mit allen Kräften nach Schließung seines Gefüges strebt. Je jünger das Gewebe ist, desto größer ist diese Kraft, die eigentlich von der Wucherung abhängt. Auf diese Weise kann erklärt werden, daß im Kindesalter bösartige Gewächse selten sind, wenn sie aber einmal entstehen, dann immer eine große Wachstumsenergie zeigen: zwei scheinbar entgegengesetzte Eigenschaften, die als gleiche Ursache das hohe Vermehrungsvermögen des jungen Gewebes haben. Infolge dieser schwierigen technischen Ausführbarkeit können wir das positive Verfahren vorläufig nur durch einen Umweg, durch die Nachahmung der Natur mit verschiedenen chronischen Reizungen verwirklichen, wie es im Falle des experimentellen Krebses geschieht. Da nun dieser Weg eben ein Umweg ist, läßt er uns gerade über das wichtigste Kettenglied des Entstehens im Dunkeln.

Vorläufig scheint nur die von uns negativ genannte Methode ausführbar zu sein. Dem entspräche es, wenn wir nach der Operation des Basalzellenkrebses kein Rezidiv und Metastase sehen. Die Krebsforscher führten in großer Zahl Krebstransplantationen aus, welche aber das entgegengesetzte Ziel verfolgten: zum Beweise der Übertragbarkeit des Krebses dienten. Die Frage, ob eventuell nach der Überpflanzung vom Kranken wieder gesundes Gewebe entstehen könne, wurde außer acht gelassen. Ihre negativen Ergebnisse wären unsere Beweise, negative Ergebnisse werden aber meist nicht oder nur kurz mitgeteilt, und wenn es auch geschah, wurden die näheren Ursachen des Mißerfolges nicht genauer untersucht. Das große Schrifttum über die Übertragbarkeit des Krebses ist für unsere Anschauungen nicht verwertbar, es werden also weitere Versuche benötigt. Entsprechendes Material stand uns bis zu dieser Zeit nicht zur Verfügung, das Material der Klinik ist zu solchen Versuchen nicht verwendbar.

Eine zweite Art des Hautkrebses ist die bereits erwähnte *Carcinoma spinocellulare* oder *Cancroid*, von dem im allgemeinen angenommen wird, daß sie bösartiger ist als der Basalzellenkrebs und mehr zur Metastasenbildung neigt. Von den an unserer Klinik operierten 38 Fällen kamen 29 zur mikroskopischen Untersuchung, und von diesen erwiesen sich 4 als Cancroide. Diese ließen sich in ihren klinischen Erscheinungen von den anderen nicht unterscheiden. Weder ein Rezidiv, noch Metastase war vorhanden, obwohl einer von ihnen ein sehr ausgedehntes, die Orbita aushöhlendes Geschwür bildete. Ihre vorgeschichtlichen Angaben lieferten ebenfalls nichts Außergewöhnliches. Die Untersuchung der histologischen Bilder zeigt außerdem, daß zwischen den zwei Arten vielfach Übergänge vorhanden sind. Es gibt Geschwülste, in denen Teile mit Hornperlen und reine Basalzellenmassen abwechseln. In den Basalzellenkrebsen finden wir mitunter auch vereinzelte Hornperlen, meistens nahe der Oberfläche, und tiefer parakeratotische Herde. Somit erscheint die Folgerung, daß wir abhängig vom Zustande des Gefüges mit zwei verschiedenen Erscheinungsformen ein und derselben Geschwulstart zu tun haben, gerechtfertigt zu sein. Es hängt alles davon ab, inwieweit sich die einzelnen Gefügefragmente geschlossen haben oder

nicht. Daß im reinen Cancroid die Zellwucherung viel träger ist als im Basalkrebs, sehen wir schon aus den Übersichtsbildern, denn in ersteren sind große, aufeinanderstürmende Zellmassen nie vorhanden. Außerdem ist bekannt, daß die Berührungsstellen von verschiedenen Epithelarten Lieblingsorte des Cancroids darstellen, z. B. die Lippe, wo Gewebe mit verschiedenen Gefügearten aneinanderstoßen, weshalb diese Stelle als physiologisch schwächere Punkte des Gefügesystems zu betrachten sind. Wir wissen zwar vorläufig nicht, wie sich das Gefüge an diesen Stellen benimmt, wie dasselbe z. B. vom Plattenepithel in das ein Brückensystem vermissende Zylinderepithel übergeht resp. wie hier beide Gefügearten abgeschlossen werden; es kann aber leicht vorgestellt werden, daß an solchen Punkten sich nur die verhältnismäßig schwache Verbindung zwischen beiden Epithelarten löst, wodurch das Gefüge nicht ringsherum, sondern nur an diesen einem Rande geöffnet wird. Die Teilung beginnt ebenfalls nur da, und die erzeugten Zellen bleiben dem Gefüge an einer Seite ständig angeschlossen. Wenn die Verbindung zwischen den beiden Gefügen gelöst wird, muß gerechterweise angenommen werden, daß beide Epithelarten in Wucherung geraten. Auf diese Weise können solche Fälle erklärt werden, in denen wir zwei Epithelarten vorfinden, die vielfach miteinander verflochten sind und doch eine einzige Geschwulst bilden. Es kann aber vorkommen, daß nur die Abschließung des einen Gefüges gestört wird, wodurch ein histologisch einheitliches Gewächs entsteht, z. B. ein reines Cancroid. Näheres über diese Erscheinungsarten werden wir nur dann wissen, wenn die Morphologie der Gefügeübergänge besser bekannt sein wird.

Die Benennung Carcinoma spinocellulare hält auch *Borst* für unrichtig und irreführend, weil sie den Anschein erweckt, als ob diese Geschwulst ihren Ursprung im Stratum spinosum haben könnte, wie das von mehreren Forschern tatsächlich angenommen wird. Alle Hautkrebse können nur von der Keimschicht entstehen. Nach ihm ist der Basalzellenkrebs die undifferenzierte, das Cancroid die differenzierte Form. Es muß vielleicht gar nicht darauf hingewiesen werden, daß diese Meinung mit unseren Anschauungen über die Teilungsverhältnisse der Oberhaut in vollem Einklang ist.

Bis auf den heutigen Tag war sowohl der Ausgangs- wie der Endpunkt unserer Arbeit ausschließlich das von der Debrecener Augenklinik gebotene Material, d. h. der Hautkrebs. Vielleicht erhellt es schon aus dem bisher Ausgeführten, daß wir unsere Anschauungen als geeignet für einen Versuch zur Lösung der Gewächsentstehung im allgemeinen erachten. Die Gefügetheorie — im Falle ihrer Richtigkeit — müßte für jedes Gewebe, in welchem die Möglichkeit der Zellteilung und Wucherung vorhanden ist, gültig sein, und müßte also auf sämtliche gut- und bösartigen Gewächse anwendbar sein. In dieser Hinsicht möchte sie der bekannten *Borstschen* Forderung über die allgemeine Geltung einer Geschwulsttheorie in vollem Maße entsprechen. Nach *Borst* ist eine Theorie, die nur die Entstehung bösartiger Gewächse, und speziell der Carcinome zu erklären vermag, unzulänglich.

Alle Geschwulsttheorien versagen gerade an diesem Punkte, denn sie können nicht gleich gut die Entstehungsart eines gutartigen Fibroms und des bösartigsten Sarkoms erklären. Wie *Ziegler* sagt: „Kurz und bündig die Ätiologie der Geschwülste anzugeben, ist nicht möglich und

wird auch nie möglich sein, da allen Geschwülsten eine einheitliche Ätiologie nicht zukommt.“

Die Gefügetheorie berichtigt und löst dieses „*ignoramus et ignorabimus*“, da sie die formale Entstehung auf eine einheitliche gemeinsame Grundlage zurückführt. Selbstverständlich kann die Entstehungsursache nicht einheitlich sein, denn das Gefüge wird durch vielerlei Ursachen gelöst, wie auch z. B. die Anämie vielerlei Ursachen hat, ihr Wesen aber immer die Abnahme der roten Blutkörperchen ist.

Der erste Schritt zu der lückenlosen Lösung des Problems müßte die morphologische Klarstellung sämtlicher Gefüge sein. Von diesen wissen wir — wie bereits erwähnt wurde — kaum etwas, besonders nichts von denen des Bindegewebes, obgleich dieses wegen des Sarkoms besonders wichtig wäre. Infolge dieser Unkenntnis ist gerade das Sarkom der schwierigste Punkt unserer Theorie. Daß im Bindegewebe sich Regenerations- und Wucherungsvorgänge abspielen, ist allbekannt, nur sind die Verhältnisse sehr verwickelt, wodurch eine klare Übersicht der Vorgänge sehr erschwert ist. Die durch eine Gewalt gesetzte Zusammenhangsunterbrechung wirft auch die Teilungsruhe des Bindegewebes um, was gleichbedeutend ist mit der Lösung seines Gefüges. Auch ist bekannt, daß nach Traumen — sogar nach einem einzigen Trauma — Sarkom entstehen kann. Das beweisen in genügendem Maße verlässliche Schrifttumangaben. Dies alles macht es naheliegend, auch im Bindegewebe ein Gefügesystem und in seiner Eröffnung die Ursache des Sarkoms zu suchen.

In Ermangelung einer näheren morphologischen Grundlage könnte im Falle von Sarkom die Gefügetheorie etwas allgemeiner als verfehlte, entgleiste, einer Beruhigung unfähige Regeneration aufgefaßt werden. In dieser Form hat sie eine Ähnlichkeit mit jener weit verbreiteten Auffassung, nach welcher die Ursache der Geschwulst in einer *abnorm gesteigerten regenerativen Zelltätigkeit* zu suchen sei. Zwischen den beiden Auffassungen ist aber ein wesentlicher Unterschied, indem letztere erstens ganz allgemein, ohne greifbare Unterlage formuliert ist, zweitens die Ursache dieser gesteigerten Tätigkeit innerhalb des Zellkörpers in einer außergewöhnlichen Lebenserscheinung sucht, wogegen die Gefügetheorie immer gesunde Zellen voraussetzt, die aus äußeren Ursachen zur Teilung gezwungen sind. Nach ihr gibt es, in Übereinstimmung mit *Ribberts* Auffassung, keine „bösartigen“ Zellen:

„Die Zellen gutartiger und bösartiger Tumoren sind nicht prinzipiell voneinander geschieden. Malignität und Benignität sind nur Wachstumserscheinungen. Es gibt keine bösartigen Zellen.“

Dieser Satz war der Ausgangspunkt zu *Ribberts* bekannter Theorie, welche aber — wie wir wissen — zur vollständigen Lösung des Geschwulstproblems nicht ausreicht. *Ziegler* bemerkte zur *Ribberts*chen

Theorie, daß die Ausschaltung der Zellen zur Erklärung nicht genug ist, es muß noch etwas hinzukommen, das die Geschwulstbildung veranlaßt. Dieses „noch etwas“ wäre die sich aus seiner anatomischen Lage ergebende Unmöglichkeit des ausgeschalteten Gewebes zur Bildung eines geschlossenen Gefüges.

Nach *B. Fischer-Wasels*¹² ist der heutige Sarkombegriff unhaltbar. Nach ihm ist es überhaupt fraglich, ob rein zellige Sarkome aus Bindegewebe entstehen können und ob in solchen Fällen nicht immer von embryonalen Geschwulstkeimen, oder von primären Granulationsgeweben die Rede ist. Einen großen Teil sämtlicher Sarkomen hält er für undifferenzierte Gewächse epithelialer Abstammung.

Wenn wir zu alledem noch die verhältnismäßig große Seltenheit des Sarkoms in Betracht ziehen, so müssen wir sagen, daß das Sarkom vorläufig kein geeignetes Objekt der Gewächsforschung sei.

Die heutzutage sehr ausgebreitete Krebsforschung steht bekanntlich im Gegensatz zur Gefügetheorie auf Grund des intracellulären Bösartigkeitsbegriffes. Infolgedessen muß sie aus dem Kreis ihrer Untersuchungen die gutartigen Geschwülste von vornherein ausschalten und diese durch die *Cohnheimsche* Keimtheorie erklären, welche letztere wieder zur Erklärung der bösartigen Gewächse völlig unbrauchbar ist. Die Versuche und Untersuchungen müssen sich ausschließlich auf den Krebs und das Sarkom beschränken. Sie konzentrieren sich auf die Aufgabe, um dem abstrakten Begriff der biologisch veränderten Zelle einen Inhalt zu geben, d. h. das Wesen der genannten Anaplasie, Atypie, zu lösen. Das auf diese Weise entstandene, beinahe unübersehbare Schrifttum brachte eine ganze Reihe von positiven Erscheinungen, die teils anatomischer, teils chemischer Natur sind.

Aus der allgemeinen Morphologie der bösartigen Geschwülste sind die große Veränderlichkeit der Kern- und Zellenform, die amitotische tri-, multipolare, asymmetrische Zellteilung, Chromatinveränderungen, Vakuolebildungen und eine ganze Reihe anderer degenerativer Vorgänge bekannt.

Von den mikrochemischen Untersuchungen erregten besonders *Warburgs* und *Watermanns* Arbeiten größeres Aufsehen. Jener fand bekanntlich eine Überproduktion der Milchsäure als Ausdruck der erhöhten Zuckervergärung; nach *Watermann* ist die Alkalizität des Gewächsgewebes erhöht, die Ammoniakabscheidung, Kalium-Calciumverteilung, elektrische Leistungsfähigkeit usw. verändert.

Von allen diesen Vorgängen kann mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß sie durchwegs in der übertriebenen Teilung und Wachstum ihre Ursache haben. Die zur gesteigerten und ständigen Teilung gezwungene Zelle erschöpft sich allmählich, wird unfähig zur Ausübung ihres normalen Stoffwechsels, verschafft sich die notwendige Energie durch kürzere, außergewöhnliche Wege, führt regelwidrige Teilungen aus, was alles anfangs nur im veränderten Chemismus, später auch morphologisch zum Ausdruck kommt.

Was die Atypie betrifft, verfügen wir bereits über mehrere Angaben, die diese Ansicht unterstützen. Schon *Lubarsch* erwähnt: „Je rascher die Zellgeneration, um so unausgebildeter werden die Zellen sein. Tatsächlich scheint vieles dafür zu sprechen, daß die morphologischen Eigenschaften die Folge und nicht die Ursache der Malignität sind.“

Besonders viele diesbezügliche Beobachtungen lieferte uns die Gewebekultur, welche naturgemäß immer mit der Öffnung des Zellgefüges verknüpft ist. *Maximow*

beschrieb in der Kultur die „krebsartige“ Umwandlung der gezüchteten Zellen; *Champy* u. a. fanden Atypie und infiltratives Wachstum. Besonders lehrreich ist folgende Stelle in *Poleffs* zusammenfassender Darstellung¹³:

„Eine ungewöhnliche Zellpolymorphie ist übrigens in jeder normal wachsenden Epithelkultur stellenweise zu finden. Es ist nicht ausgeschlossen, daß eine derartige Neigung seitens der Epithelien zu einem schrankenlosen Wachstum auch im Organismus besteht. Sie wird jedoch durch allgemeine Korrelationskräfte geregelt und tritt nur dann in den Vordergrund, wenn diese hemmenden Einflüsse auf irgendwelche Weise gestört werden (Störung im Zellmetabolismus). Im Prinzip erscheint aber jedes Normalgewebe imstande, unter gewissen Umständen (Wirkung von onkogenen Substanzen) seine metaplasierenden Eigenschaften weitgehend zu entfalten. Von diesem Gesichtspunkte aus eröffnet die Explantationsmethode einen neuen Weg zur weiteren Forschung.“

Wenn wir aus diesem Zitat die sich in Klammern befindlichen Teile (die auch im Original zwischen Klammern sind) auslassen, dann ist es nichts anderes als die Gefügetheorie in anderer Abfassung. Nur die eingeklammerten Teile zeigen, daß *Poleff* ebenfalls den Standpunkt der intracellularen Bösartigkeit vertritt und „onkogene“ Substanzen zur Entstehung der Geschwülste annimmt.

Bisceglie und *A. Juhász-Schäfer*⁷ erwähnen, daß die Entdifferenzierung in der Kultur oft vorkommt: „Es ist gewiß, daß man vielfach in der Kultur eine echte Entdifferenzierung der kultivierten Zellen antrifft, aber diese Erscheinung ist alles eher als beständig; jetzt ist es sicher bewiesen, daß jede Entdifferenzierungserscheinung fehlen kann und noch an Differenzierungsvorgängen den Platz abtreten kann (*Cassel, Ebeling, Fischer, Levy* usw.).“

Es wäre für die Gefügetheorie sehr wichtig zu wissen, wann und unter welchen Umständen diese Erscheinungen eintreten bzw. ob die Entdifferenzierung vom offenen Gefüge und raschem Wachstum, dagegen die Differenzierung bei geschlossenem Gefüge oder wenigstens vom freien Rande entfernt zustande kommt. Einige für diese Fragen verwertbare Beobachtungen enthalten *Champys* umfangreiche Arbeiten und der um sie entbrannte Streit, aus denen hervorgeht, daß die Differenzierung zweifellos festen Gesetzen folgt und daß diese Gesetzmäßigkeiten — vielleicht durch Hilfe der Gefügetheorie — mit der Zeit gefunden werden können.

Die Gewebekultur scheint überhaupt zur Lösung vieler Einzelheiten der Gefügetheorie geeignet zu sein. Über den Metabolismus des wachsenden Explantates verfügen wir ebenfalls über viele Angaben (*Erdmann, Börnstein, Susuki, Lewis, Krontowsky* u. a.), aus denen mit vollem Recht der Verdacht geschöpft werden kann, daß der Krebsstoffwechsel eigentlich im allgemeinen der Stoffwechsel des wachsenden Gewebes, der sich teilenden Zelle sei (*S. Bisceglie, A. Juhász-Schäfer* S. 217—228), wenn auch weitere Untersuchungen in dieser Richtung notwendig sind.

Die Spezifität der Ergebnisse über die Serologie des Krebses (*v. Dungen, Freund-Kaminer, Ascoli* u. a.) wurden von *Frankenthal, Boom* und *Deelman* u. a. abgelehnt. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit schon aus dem Schrifttum festgestellt werden, daß die serologische Untersuchung des Krebses keine positiven Ergebnisse zutage förderte, was vom Standpunkt der Gefügetheorie verständlich ist, da bei der Geschwulstentstehung es normale Lebenskräfte sind, die sich in falscher Richtung betätigen, normale Lebenserscheinungen aber die Serologie des Blutes nicht beeinflussen.

Ungefähr dasselbe kann über die vielgesuchten proteolytischen Fermente und Toxine des Krebses gesagt werden. Alle sind nur insoweit vorhanden, als sie auch in den normalen Zellen vorkommen, höchstens kann eine Gradverschiebung an-

genommen werden, aber auch diese eher in negativer Richtung, da im allgemeinen die Geschwulstzelle eine insuffiziente, schwach genährte und schlecht entwickelte Zelle ist. Die Krebskachexie ist also eine sekundäre Erscheinung, die vorwiegend nur in Verbindung mit den Darmschlauch- und Verdauungsdrüsenkrebsen auftritt als Folge der gestörten Verdauung und Aufsaugung. Im Falle von Hautkrebsen kommt sie nicht vor, wenn z. B. die ganze Gesichtshälfte und Orbita auch bereits zerstört sind. Im Gegenteil, solche Kranke sind meist in sehr guter Verfassung, mit ausgezeichneter Heilungsneigung, bei denen auch große Autotransplantationen mit bestem Erfolg ausgeführt werden können.

Von allen diesen mit der Gefügetheorie auf den ersten Blick in Gegensatz zu stehen scheinenden Sachen stellt sich bei näherer Betrachtung heraus, daß sie vielleicht gerade zur Unterstützung dieser Theorie verwertet werden können.

Es scheint etwas verfrüht zu sein, von den Folgen der Gefügetheorie zu sprechen, vielmehr sei es nur um unsere Gedankengänge weiter zusammenzufassen und zu beleuchten, auch von ihnen einiges zu sagen.

Die schlimmsten Folgen hätte die Gefügetheorie am therapeutischen Gebiete. Dies wäre der einzige trostlose Punkt, denn es wäre die Auf- oder Erfindung eines den Krebs heilenden oder verhütenden Verfahrens völlig aussichtslos. Die einzige Waffe bliebe für alle Zeiten das Messer und die mit letzterem gleichwertigen Verfahren, d. h. die radikale Entfernung des Krebsgewebes. Dies wäre aber eine vollständige Heilung, denn der Krebs ist nach unserer Theorie *eine rein lokale Erkrankung*. Was die Verhütung betrifft, können nur zwei solche Fälle vorgestellt werden, in denen eine Krebsentstehung unmöglich ist: Erstens, wenn der Organismus oder das betreffende Gewebe seine Regenerationsfähigkeit vollständig eingebüßt hat. Das möchte aber gleichzeitig die Lebensunfähigkeit des Organismus bedeuten, auch wenn es sich nur an die Epidermis beziehen möchte. Zweitens, wenn der Organismus unter solche Lebensbedingungen käme, unter denen ihn das Gefüge schädigende akute und chronische Schädlichkeiten nicht treffen könnten. In bezug auf die Haut, Verdauungsschlauch, Geschlechtsapparat usw. wäre dies nur so ausführbar, daß die genannten Organe ihre normale Lebenstätigkeit einstellen. Aber abgesehen von der Unausführbarkeit solcher Bedingungen, wäre diese Lösung noch immer unvollständig, denn ein Teil der Schädlichkeiten kann von endogener Natur sein, die an geeigneten schwachen Stellen des Gefüges — wie z. B. solche außer den Berührungsstellen der verschiedenen Epithelarten die rudimentären, teratoiden usw. Organe darstellen — dasselbe noch immer auflösen und somit eine bösartige Geschwulst verursachen könnten. Was übrigens diesen zweiten Punkt betrifft, wird alles, was möglich ist, bereits ausgeführt, denn es ist allbekannt, daß die Vermeidung von allen chronischen Reizungen eine erhebliche Verhütungsmaßnahme ist, und daß die Aufhebung von allerhand sogenannten präcancerösen Stadien die Möglichkeiten der Krebsentstehung vermindert. Eine entfernte Möglichkeit könnte höchstens

darin gesucht werden, daß vielleicht mit der Zeit, wenn wir das Wesen, Chemismus und Morphologie des Gefüges einmal eingehend kennen, dann auch die Auffindung eines, das Gefüge stärkendes Verfahren gelingen wird, welches als Verhütungsmittel angewendet werden könnte. Solche Hoffnungen erlauben z. B. jene Unterschiede, die zwischen den einzelnen Tierrassen aus dem onkogenetischen Standpunkte aus bestehen. *Fibiger* konnte durch *Spiroptera* bei der schwarz-weißen Ratte in 60%, bei der weißen Maus nur in 7—8%, bei der grauen Maus in 3 % Carcinom hervorbringen. Teercarcinom kann — wie bereits erwähnt wurde — bei der weißen Maus verhältnismäßig leicht, beim Meerschweinchen dagegen überhaupt nicht hervorgerufen werden. Weitere Untersuchungen müßten feststellen, ob die Ursache für dieses verschiedene Verhalten im Gefüge oder in der verschiedenen Reagierungsart des Tieres zu suchen sei. Es ist die große Verschiedenheit in der Haut und Fell der beiden Tierarten jedenfalls auffallend. Die weiße Maus besitzt eine dünne, dehnbare Haut mit zarten flaumigen Haaren, das Meerschweinchen hat dagegen eine derbe, dicke Haut mit spröden steifen Haaren. Diese äußeren Unterschiede in der Beschaffenheit des Fells können mit verschiedenen robusten Gefügesystemen zusammenhängen.

Auf die menschliche Haut bezogen möchten die Warzen, Naevi, schlechte Wundheilung, unregelmäßige Vernarbung, Ekzem usw. als präcancerose Stadien an Bedeutung gewinnen. Als mehr oder minder anhaltende gestörte Gefügen, können sie sich leicht in Carcinom umwandeln, wodurch ihre baldige Entfernung wünschenswert ist. Dagegen kann das bereits entstandene Hautgeschwür noch lange Zeit, d. h. dauernd als gutartig betrachtet werden, denn die Epithelisation kann nicht leicht zustande kommen, und wenn doch, so bringen die abgelösten und verschleppten Zellen ein geschlossenes Gefüge zustande, welches über eine sehr beschränkte Wachstumsfähigkeit verfügt und deshalb keine Gefahr für den Organismus in sich birgt. Damit erhält die bekannte Tatsache, daß an Hautkrebs leidende Kranke nie an Metastasen zugrunde gehen, eine theoretische Unterlage. Der Hautkrebs verliert somit alle Merkmale der Bösartigkeit, wie im allgemeinen dieser letzte Begriff am meisten in seiner Bedeutung abnehmen möchte. Der Krebskranke würde keinen Todfeind, der seine Lebenskräfte einsaugt und seine Vernichtung anstrebt, innerhalb seines Körpers tragen, man könnte nur von den verirrtten eigenen Zellen reden, die mit ihrer regenerativen Tätigkeit den Organismus zu schützen und in Ordnung zu bringen trachten, aber diese sonst heilende Arbeit am schlechten Ort ausführen. Dieses psychische Moment möchte zwar für den bereits inoperablen Kranken nicht viel bedeuten, er könnte aber trotzdem zur Linderung des alles auffressenden Krebschreckbildes beitragen. Vom Gesichtspunkte der experimentellen Forschung könnte diese Begriffsänderung

bei weitem fruchtbringender sein, denn sie möchte uns vom überaus anthropomorphistischen und leicht irreführenden Begriff der *destruktiven*, das *altruistische Prinzip verlorenen*, *selbständig gewordenen*, ihren eigenen Mutterkörper *angreifenden Zelle* befreien.

Eine Änderung in der Pathologie der Geschwülste wäre kaum zu erwarten. Von einer wesentlichen Metamorphose in der Benennung, Einteilung, Namengebung usw. der Gewächse könnte kaum die Rede sein, denn die Gefügetheorie schaltet sich überall in bekannte, sich im Laufe befindlichen Gedankengänge ein, und will nur das fehlende Glied in unser heutiges Wissen über die Entstehung der Geschwülste einfügen.

Vom theoretischen Standpunkte aus bringt sie allerdings einige Erscheinungen der allgemeinen Pathologie näher zueinander, welche, wenn sie auch unter dem Namen der Regeneration zusammengefaßt, doch getrennt behandelt wurden, denn ihre gemeinsame Grundlage war nicht näher bekannt. Es werden nämlich sowohl die Wundheilung, wie die gut- und bösartigen Geschwülste auf die gemeinsame Grundlage des Gefügezustandes zurückgeführt, und zwar auf folgende Weise, was zugleich eine kurze Zusammenfassung der Gefügetheorie sein will:

Das ganz allgemein gefaßte Trauma öffnet das Gefüge des Gewebes, d. h. jene Verbindung, die eine Zelle mit der anderen besitzt. Diese Öffnung löst kurzerhand die bis dahin latente regenerative Zelltätigkeit aus. Im Anschlusse daran können 3 Hauptfälle eintreten.

1. *Das originelle Gefüge wird hergestellt: **Wundheilung.***

2. *Es entsteht ein geschlossenes, aber vom originellen unabhängiges Gefüge: **gutartige Geschwulst.***

3. *Geschlossenes Gefüge entsteht nimmer: **bösartige Geschwulst.***

Vollständigkeitshalber können dazu folgende 3 Möglichkeiten angeschlossen werden:

a) *Offenes, aber immer zusammenhängendes Gefüge: **ständig wachsende gutartige Geschwulst.** (Der Basalzellenkrebs gehört dieser Gruppe an.)*

b) *Sich immer auflösendes, ständig offenes Gefüge: **Metastase und consecutive Metastase.***

c) *Völliger Gefügemangel: **Zellenisolation und Infiltration.***

In dem Ausgeführten wurden einige die Geschwulstentstehung betreffenden neuartigen Gedankengänge skizziert, welche durch am Basalzellenkrebs gewonnene Erfahrungen und literarische Angaben unterstützt zu werden scheinen. Diese Gedankengänge wurden — wie vielleicht aus der Abhandlungsart erhellt — nur der Kürze halber „Theorie“ genannt, wir möchten sie eher nur als eine Arbeitshypothese oder noch mehr als ein Arbeitsprogramm betrachten. Dieses Programm scheint aber sehr reichlich zu sein; es müßte eine lange Reihe von Angaben der klinischen Beobachtung, des Tierversuchs, der Histologie und Gewebekultur gesammelt werden, bis die Haltbarkeit oder Unhaltbarkeit der mitgeteilten Annahmen erwiesen wäre. Dies könnte nur durch jahrelange, viel zeitliches und materielles Opfer erheischende gemeinsame Arbeit erreicht werden, deren erfolgreiche Organisation einem alleinstehenden klinischen Arbeiter beinahe unausführ-

bar ist. Wir selbst beschäftigen uns mit diesen Fragen nur seit ungefähr einem Jahre, seit wir die Bearbeitung des durch 7 Jahre gesammelten Krebsmaterials der Debrecener Augenklinik begonnen haben, die nach Möglichkeit auf immer breitere Grundlage gestellt wird. Während dieser Arbeit taucht immer erneut der Gedanke auf, ob doch nicht vielleicht irgendwo in unseren Überlegungen ein verborgen gebliebener Fehler liegt, welcher die Gefügetheorie jeder Berechtigung unverhofft berauben möchte, und welcher von einem sachverständigen Auge sofort entdeckt werden könnte.

Außer der hervorragenden Wichtigkeit des Problems der Krebsentstehung diene dieser Zweifel zur Entschuldigung, daß wir uns mit einem so stark „unreifen“ Thema vor die große Öffentlichkeit wagten.

Tabelle I.

Zahl der Fälle	38	Excision mit Suture	5
Männlich	19	Exenteratio orbitae	6
Weiblich	19	<i>Mikroskopische Untersuchung.</i>	
<i>Anamnese.</i>		Basocellularis	22
Verruca	20	Spinocellularis	4
Verwundung	5	Gemischt	3
Chronische Entzündung	4	Nicht untersucht	9
Belanglos	4	<i>Seite der Erkrankung.</i>	
Unbekannt	5	Rechts	23
<i>Durchschnittliches Alter.</i>		Links	15
Männlich	70	<i>Ort der Erkrankung.</i>	
Weiblich	61	Oberes Lid	4
<i>Ausgeführte Operation.</i>		Unteres Lid	23
Bogenförmige Lappenverschiebung	9	Innerer Augenwinkel	5
Fricke und Modifikationen	5	Äußerer Augenwinkel	—
Andere gestielte Hautlappen	11	Weitere Gesichtspartien	3
Transplantation	2	Nicht näher bestimmt	3

Literaturverzeichnis.

- ¹ Krompecher, Der Basalzellenkrebs. Jena 1903. — ² Poncet, Note sur une variété des tumeurs confluentes du cuir chevelu. Rev. de Chir. 1890, 244. — ³ Petersen, Über den Aufbau des Carcinoms und seine plastische Darstellung. Virchows Arch. 164 (1901). — ⁴ Lewin, Ätiologie der bösartigen Geschwülste. Berlin 1928. — ⁵ Borst, Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig 1924. — ⁶ Sternberg, Der Stand der Lehre von den Geschwülsten, im besonderen der Carcinome. Berlin 1924. — ⁷ Bisceglie und A. Juhász-Schäfer, Die Gewebzüchtung in vitro. Berlin 1928. (Dortselbst ausführliche Literatur.) — ⁸ Oppel, Gewebekulturen. Braunschweig 1914. — ⁹ Marchand, Der Prozeß der Wundheilung. Dtsch. Z. Chir. 16 (1901). — ¹⁰ Gurwitsch, Das Problem der Zellteilung. Jül. Springer 1926. — ¹¹ Zit. nach Sattler, Trauma und Sarkom. Orv. Hetil. (ung.) 1928, H. 3. — ¹² Fischer-Wasels, B., Allgemeine Geschwulstlehre. Berlin 1927. — ¹³ Poleff, Ergebnisse der Explantation, speziell der Gewebekultur in vitro und ihre Beziehungen zum Sehorgan. Zbl. Ophthalm. 19, 497. — ¹⁴ Unna, Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. — ¹⁵ v. Moellendorff, Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen 2 I: Die Gewebe. Berlin 1927. — ¹⁶ Beck und Krompecher, Die feinere Architektur der primären Hautcarcinome. Dermat. Studien 1903, H. 19.