

Topologie der Geschwülste.

Von

HANS GÜNTHER.

(Eingegangen am 4. November 1949.)

Die verschiedenen Geschwulstarten haben ihre Prädilektionsstellen im Organismus, und es liegen reiche Erfahrungen vor über die Beteiligung der einzelnen Organe. Dabei darf die hohe Bedeutung der Sexualdisposition nicht vergessen werden (2). Außer der genaueren Lokalisation der Geschwulstbildung im Organ und dessen Geweben (z. B. Carcinom an Unterlippe, Magenausgang, Pankreaskopf) sucht die Konstitutionsforschung noch Ortsbeziehungen allgemeiner Art zu erfassen.

Unter *Topologie* wird hier die Lehre von den *allgemeinen Lokalisationsregeln* verstanden, bei denen der Befall symmetrischer Organe und der Nachweis asymmetrischer Lokalisation von Anomalien und Krankheiten eine besondere Rolle spielen. Diese ganzheitsbezogene Betrachtungsweise unterscheidet sich von dem bisher üblichen, mehr humoral- und cellular-pathologischen Denken. Man begnügte sich mit Theorien, welche das „Angehen“ von Geschwulstzellen an beliebigen Körperteilen erklärten, aber bei der Metastasenbildung an ganz bestimmter Stelle versagten.

Manche Geschwulstformen treten meist solitär, andere meist in der Mehrzahl auf. Man kann monotope und polytopic Formen unterscheiden. Unter letzteren interessieren besonders die *bilateral-symmetrischen* Geschwülste, bei denen die Vermutung von Entwicklungsstörungen geäußert wurde (FÉRÉ). Maligne Neubildungen neigen seltener zur symmetrischen Lokalisation als benigne.

„Eine für die allgemeine Pathologie bedeutsame Folgerung ist zu beachten, daß nämlich bei allen multipel-symmetrischen, pathologischen Prozessen innerhalb eines Organsystems in erster Linie an eine konstitutionelle Anlage zu denken ist, welche erst in späteren Jahren autochthon oder infolge exogener Reize manifest werden kann“ [GÜNTHER (1)]. Diese konstitutionelle Anlage „ist dem Organ selbst eigentümlich und nicht etwa auf den Einfluß anderer Organsysteme, z. B. des gern für derartige Fragen angeführten Nervensystems, zurückzuführen“ (1). Ein Einfluß des Nervensystems bei der Entwicklung symmetrischer Geschwülste wurde oft hervorgehoben. So sagt BORST: „Hierbei darf man an die Mitwirkung nervöser Einflüsse bei der Anlage der betreffenden Geschwülste bzw. bei der Auslösung dieser Anlage denken (symmetrischer Reiz).“

Bei den meisten Geschwulstformen spielen *erbliche* Dispositionsfaktoren eine wesentliche Rolle. Bei ihnen können die Regeln der *Heredotopie* angewendet werden, deren Grundlagen a. a. O. (6) gegeben sind.

Bei Geschwulstmetastasen hängt die Art der Verbreitung auf dem Gefäßwege und das Haftenbleiben an dieser oder jener Stelle nach der bisherigen Meinung vom Zufall ab. Es kommt aber auch symmetrische Metastasenbildung vor, deren Deutung durch Gewebsaffinität eine Umschreibung, aber keine Erklärung ist. Wenn Metastasen gewisse Organsysteme, bestimmte Organe oder Gewebe bevorzugen, so spielen lokale konstitutionelle Faktoren eine Rolle.

Eine konstitutionelle Eigenschaft, deren Wesen uns ganz unbekannt ist, bedeutet die Prädisposition einer Körperseite. Ob eine solche vorliegt, ist im Einzelfalle meist nicht erkennbar. Nur bei kollektiver Betrachtung kann man auf statistischem Wege entscheiden, ob Zufallsasymmetrie oder *gerichtete Asymmetrie* vorliegt (6). In letzterem Falle muß der Häufigkeitsunterschied der beiden Körperseiten (R-L) statistisch gesichert oder signifikant sein. Dieser Nachweis kann durch die χ^2 -Methode oder meine Quotientenmethode mit dem Differenzkriterium ξ erbracht werden. Dabei kann man einen allgemeinen Manifestationsfaktor p für die Entstehung einer Anomalie oder Krankheit und einen Asymmetriewert α berechnen.

Wenn n die Gesamtzahl der Merkmalsträger und z_0 die Zahl der Fälle mit symmetrischem Vorkommen ist, so ist die Wahrscheinlichkeit der Symmetriefälle $w_0 = z_0 : n$. In ähnlicher Weise ist w_1 die Wahrscheinlichkeit der Rechtsfälle und w_2 diejenige der Linksfälle. Hieraus kann die Manifestationswahrscheinlichkeit für rechtsseitiges Vorkommen berechnet werden als $p_1 = w_0 : (1 - w_1)$ und für die linke Seite $p_2 = w_0 : (1 - w_2)$, sowie ein Gesamtwert p als arithmetisches Mittel aus p_1 und p_2 . Der Grad der konstitutionell festgelegten oder gerichteten Asymmetrie wird durch einen Index ausgedrückt. Dieser Asymmetriewert $\alpha = 100 (p_1 - p_2) : (p_1 + p_2) = 100 (p_1 - p) : p$ ist bei Linksprävalenz negativ und bei Zufallsasymmetrie gleich null.

Es ist hier keine erschöpfende, monographische Bearbeitung des Stoffes beabsichtigt. Das Wesentliche soll an einigen Beispielen erörtert werden.

Die *Lipomatosis* gehört, besonders in ihrer häufigsten Form der Lipomatosis indolens, eigentlich nicht zu den echten Geschwülsten, sondern eher zu den Diathesen. Als echte Neoplasmen sind die sehr seltenen, durch Lipoplastenproliferation bedingten, meist solitären und malignen „lipoplastischen Sarkome“ anzusehen. Bei der Lipomatosis indolens und der Lipomatosis dolorosa habe ich in ausgedehnten Studien (1) die Ätiologie untersucht und unter Ablehnung üblicher Erklärungen, besonders der neurogenen, die örtliche konstitutionelle *Lipophilie* des Gewebes hervorgehoben. Die Symmetrie der Verteilung ist intuitiv

erkennbar, meist durch genau symmetrisch lokalisierte multiple Tumoren ausgeprägt oder auch nur durch die fast gleiche Anzahl von Lipomen auf beiden Körperseiten nachweisbar. Bei 8 eigenen Beobachtungen von Lipomatosis indolens zählte ich zusammen 137 R und 129 L Lipome; beide Seiten sind also durchschnittlich in ziemlich gleichem Grade betroffen. Sehr selten ist einseitige Lokalisation ohne Prädilektion einer Körperseite.

Eine Sonderform stellt das *Lipoma arborescens* der Sehnenscheiden dar, dessen meist symmetrische Lokalisation besonders am Handrücken mehrfach beobachtet und von mir a. a. O. (4) genauer beschrieben wurde. Die spärliche Kasuistik dieses „*Lipohygroma manus dorsalis*“ ergibt die Verteilung 6 RL + 1 R + 2 L.

Nierenlipome sind sehr selten und werden auch symmetrisch (SELTHER, BORST), besonders am oberen Nierenpol beobachtet.

Die oft streng symmetrische Lokalisation von *Xanthelasmen* wurde schon von ihrem ersten Beschreiber (RAYER 1835) und dann besonders von EHRMANN betont. CHVOSTEK meint, daß die Symmetrie der Xanthelasmen auf Sympathicusstörung hindeute.

Fibromatosis wird ebenso, wie Lipomatosis, oft in symmetrischer Anordnung beobachtet. Subcutane Fibrome der Extremitäten sind nicht mit Lipomen zu verwechseln. In einem Falle zählte MANSUROW 200 hirse- bis haselnußgroße Fibrome an den Extremitäten. Eine Sonderform stellen die symmetrischen Gaumenfibrome dar, welche PERTHES und auch KLOSE (3 Fälle) beschrieb. BURKHARD fand Fibroadenome der linken Brust bei Zwillingsschwestern. Symmetrische Nierenfibrome (MEISSNER) und Ovarialfibrome sind bekannt. M. BORST sah einmal symmetrische Fibromyolipome „genau im Bereiche korrespondierender Nierenfaszikel; jedesmal saß ein Geschwülstchen dicht unter der Kapsel, mit dieser fest verwachsen. Deutlicher kann die Entstehung dieser Geschwülste auf der Basis von Entwicklungsstörungen nicht illustriert werden.“

Bei Ovarialfibromen berechnete MILLER für Doppelseitigkeit eine Häufigkeit $26/362 = 7,2\%$. FROBOESE stellte symmetrisches Vorkommen bei Mutter und Tochter fest. Auch Fibromyome sind „gern doppelseitig“ (KAUFMANN).

Symmetrische *Neurofibrome*, nicht in der Form des Morbus Recklinghausen, wurden von GARDNER und FRAZIER in einer Familie mit bilateraler Taubheit (38 Fälle in 5 Generationen) beobachtet; bei einem 28jährigen Manne ergab die Autopsie bilaterale Acusticusfibrome und bei einer 26jährigen Frau zwei symmetrisch lokalisierte ähnliche Tumoren am Ponswinkel. Vielleicht gehört hierher auch K. KAUFMANNs Beobachtung symmetrischer Hirntumoren in beiden Occipitallappen.

Bei *Neurofibromatosis* (Morbus v. Recklinghausen) ist symmetrische Verteilung oft augenscheinlich. Die multiplen Hauttumoren der Neurofibromatosis sind nach zusammenfassendem Referat von ADRIAN trotz Abhängigkeit von und morphologischem Zusammenhang mit peripheren kleinsten Nerven „vollständig asymmetrisch“ lokalisiert, dagegen zeigen die mit den größten Nervenstämmen zusammenhängenden Tumoren „ofters auffällige Symmetrie der Geschwulstbildung“, in diesem Sinne sei auch die von COURVOISIER (1886) aufgestellte besondere Gruppe der „symmetrischen multiplen Neurome“ zu verstehen.

Die Erfahrungen über Lipomatosis und Fibromatosis werfen zugleich ein helles Licht auf die symmetrische Struktur des Hautorganes einschließlich Subcutis.

Adenoma sebaceum Pringle wird von JADASSOHN als multiple symmetrische Gesichtsnaevi (Drüsennaevi) bezeichnet. Gefäßnaevi und Pigmentnaevi sind zuweilen halbseitig oder segmental lokalisiert. SCHWARZ fand symmetrische *Dermoide* der Bauchdecken einer 60jährigen Frau.

Angiome treten auch öfters symmetrisch auf. Multiple miliare Angiomatosis wird gelegentlich in Kombination mit Lipomatosis beobachtet. In einem Falle von Lipomatosis indolens mit einer scheinbar regellos über den ganzen Körper verteilten Angiomatosis zählte ich (1) auf jeder Körperseite 74 kleine Angiome. LASKARIDES sah bei einem 1jährigem Mädchen mit multiplen symmetrischen Lipomen ein haselnußgroßes Angiom an jedem Kieferwinkel.

Multiple *Exostosen* und *Enchondrome* sind durch ziemlich strenge Symmetrie ausgezeichnet. Selten ist die Halbseitenform (OLLIER). Auffällige Symmetrie zeigte ein von MOHR vorgestellter Fall multipler Tumorbildung an den Extremitätengelenken; ein Bruder soll ähnliche Anomalie aufweisen.

Bei den *bösartigen Geschwülsten* wird nach den Feststellungen von WARREN und GATES Multiplizität häufiger, als der Zufallskombination entsprechen würde, beobachtet auf Grund einer „Prädisposition“, deren Natur unbekannt sei.

Unter den bösartigen Geschwülsten sind zunächst die meist solitären *Sarkome* zu nennen; äußerst selten wird symmetrisches Vorkommen berichtet (REINWALD).

Bei reinen Nierensarkomen gehen die Angaben über die Häufigkeit der Bilateralität wegen der Unsicherheit der Diagnose sehr auseinander (PAUL 50%, JACOBS 8/41 = 19,5%, ALBARRAN-IMBERT 1/79). Auf die nicht seltene Bilateralität der Ovarialsarkome wird noch eingegangen.

Melanosarkome der Augen kommen zuweilen bilateral vor. Ich hatte selbst Gelegenheit, einen Fall zu sehen, bei dem außer an beiden Augen keine Tumoren nachweisbar waren. HEILMANN stellte bei einem 75jährigen Manne apfelmäßige „primäre“ Melanome beider Nebennieren und erbsengroße schwarze Knotenmetastasen in beiden Hoden und den großen Bauchganglien fest.

Gelegentlich werden symmetrische Pigmentflecke im Gehirn, besonders in großen Stammganglien und *Striae acusticae* beobachtet (Kasuistik bei OBERNDORFER).

Neuroblastoma retinae kommt oft symmetrisch vor (9 bilateral : 24 unilateral). Beachtung verdient eine alte Beobachtung (LERCHE 1821) über linksseitiges Vorkommen bei 4 Brüdern.

Bei *Myelomatosis* (Morbus Kahler) ist mir mehrmals eine deutliche Symmetrie der Lokalisation aufgefallen.

Leukämische Lymphome und Lymphogranulomatosis treten oft symmetrisch auf; als besonderes klinisches Krankheitsbild ist der *Morbus Miculicz* oder die symmetrische Schwellung von Speichel- und Tränendrüsen bekannt.

Carcinome kommen selten als primäre polytope Neubildungen vor. Es ist beachtlich, daß in der jetzigen Inanitionszeit eine Häufung multipler Carcinome beobachtet wurde (GULEKE).

Wir wissen, daß es eine *erbliche* Krebsdisposition gibt, welche sich auch auf bestimmte Organe erstrecken kann. So wurden in 3 Generationen einer Familie 11 Krebsfälle, darunter 7 des Uterus und 3 der Mamma festgestellt (CHOLEWA). Es gibt Magenkrebssfamilien. Bekannt ist die Häufung von Magenkrebs in *Napoleons*, von Uteruskrebs in *Brocas* Familie. Weitere Beispiele s. BAUER. Familiäres Krebsvorkommen ist besonders bei Entstehung auf erblicher präcanceröser Grundlage (z. B. der dominant erblichen Polyposis intestinalis) verständlich. ESTES beschrieb Dickdarmkrebs bei 2 Geschwistern und deren Mutter. Da sich bei symmetrischen Organen der Erbfaktor auf beide Organe erstreckt, aber der Krebs meist nur auf einer Seite manifest wird, ist bei Zufallsasymmetrie gleiche Häufigkeit beider Seiten zu erwarten. Der Einfluß konstitutioneller Momente bei der Carcinomgenese kommt auch durch die große Bedeutung der Sexualdisposition zum Ausdruck (2).

Symmetrisches Auftreten des Carcinoms wird schon in der älteren Literatur berichtet (VOLKMANN, MICHELSON, MANDRY, zit. nach FÉRÉ, ferner LASKARIDES, ENGELS). Solche symmetrischen Krebse kommen besonders an Nebennieren, Ovarien und Brüsten vor.

Ovarialcarcinom ist nach ED. KAUFMANN „mit Vorliebe primär doppelseitig“. Es wurde das Verhältnis 70 RL : 45 R : 29 L (MASSABUAN und ETIENNE) und 197 doppel- zu 176 einseitig (MILLER) berichtet. Für Doppelseitigkeit gibt die erste Statistik 48,6% und die zweite 52,8%. Beide Werte liegen im Zufallsbereich ihres Durchschnittswertes $267/517 = 51,6 \pm 2,2\%$. Die doppelseitigen „Krukenberg-Tumoren“ kommen selten primär und meist metastatisch (oft primäres Magencarcinom) vor.

Beim *Brustkrebs* ist die Frage der Seitigkeit mehrfach diskutiert worden. Aus den widersprechenden Angaben rechter und linker Prävalenz kann man Zufallsasymmetrie ableiten. Eine alte Sammelstatistik C. HENNIGS (1871) über Mammageschwülste (meist Carcinome) gibt die Verteilung 91 RL + 818 R + 516 L, deren Rechtsprävalenz nicht eindeutig auf Carcinome bezogen werden kann. Eine neue Statistik von FINNEY gibt für Brustkrebs die Verteilung 6 RL + 129 R + 175 L.

Die angedeutete Linksprävalenz ist nicht gesichert. Nach den Regeln der Heredotopie kann man einen Manifestationsfaktor $p = 0,038$ berechnen.

LANE-CLAYPON glaubt mit einem Prozentsatz 50,34 für die linke Seite unter 13 000 Brustkrebsen eine Prävalenz nachgewiesen zu haben, doch weist gerade diese Statistik auf Zufallsasymmetrie hin.

Auffällig ist eine Angabe (WACHTEL), daß in 3 Generationen einer Familie 6mal Krebs der linken Brust vorgekommen sei. LESCHCZINER berichtet den sicheren Nachweis von Brustkrebs (Gallertkrebs) bei Mutter und 3 Töchtern, und zwar 3mal links und 1mal rechts; dieses Linksüberwiegen kann zufällig sein.

Doppelseitiger Brustkrebs, der sicher häufiger vorkommt, als bei reinem Zufall zu erwarten ist, weist auf die Existenz von Dispositionsfaktoren hin; bei erblichen Faktoren braucht die Manifestation auf der anderen Seite nicht gleichzeitig erfolgen. Für bilaterale Lokalisation wurden folgende Häufigkeitswerte angegeben: v. ANGERER 62/924 = 6,7%, R. WILLIAMS 4,9%, GOISIS und ROCK 30/998 = 3,3%. Andere Autoren fanden ähnliche Prozentwerte. Wir stellen also Schwankungen um einen mittleren Wert von etwa 5% fest. Bei der berechtigten Annahme einer Zufallsasymmetrie kann man hieraus einen Manifestationsfaktor $p = 0,095$ berechnen. Auch beim Manne wurde doppelseitiger primärer Brustkrebs beschrieben (GRUNDEMANN).

Bei „gleichzeitigem“ Befall der Brüste wird gegenseitige Abhängigkeit gern negiert, während man bei späterem Befall der anderen Seite sehr zu der Annahme einer Metastase neigt. Eine gewisse Zeitdauer der prämetastatischen Phase liegt dazwischen.

Gleichzeitigkeit symmetrischer Geschwulstbildung ist aber nicht selten nachweisbar. R. WILLIAMS zählte 11 unter 98 bilateralen Fällen. Ein großer Teil dieser gleichzeitig-bilateralen Fälle sei nach SCHULTZ-BRAUNS „Carcinoma mastoides“.

Zur Erklärung der bilateralen Fälle muß eine besondere (eventuell erhebliche) Organdisposition angenommen werden. Nach E. KAUFMANN ist das Carcinom der anderen Mamma gewöhnlich eine lymphogene Metastase. Der hauptsächliche Lymphstrom geht aber bekanntlich achselwärts, und durch die Existenz von Kollateralen in den anderen Richtungen ist ein Befall gerade der anderen Drüse nicht erklärt. Die Deutung des kontralateralen Krebses als Metastase stößt also auf Schwierigkeiten und führt zur Annahme einer sympathischen Erkrankung, die noch erörtert wird.

Denn Krebsmetastasen in der Mamma sind überhaupt sehr selten. LUBARSCH fand unter 2735 Brustkrebsen nur 3 metastatische (= 0,1%). Zur Erklärung wird VIRCHOWS Regel angeführt, daß zu häufiger primärer Geschwulstbildung neigende Organe nur selten Metastasen aufweisen.

Bei *Bronchuscarcinom* wird in etwa 2% der Fälle symmetrische Lokalisation festgestellt. KALBFLEISCH behauptet bei dieser symmetrischen Form, welche sich in analogen Bronchien beider Lungenhili ausbildet, die „nervale Beeinflussung des Tumorwachstums“. Im übrigen ist nach meiner Feststellung (8) Prädisposition der rechten Lunge gesichert.

W. FISCHERS letzte Sammelstatistik gibt die Verteilung 75 RL + 3127 R + 2706 L. Daher ist $p_1 = 0,027$, $p_2 = 0,023$, $p = 0,025$ und $\alpha = + 8,0$. Eine befriedigende Erklärung für diese Prävalenz steht noch aus.

Die zuweilen ziemlich symmetrische Entwicklung multipler *Hautcarcinome* auf Grund einer oft symmetrisch ausgebildeten Schornsteinfeger- oder Paraffindermatitis oder trockenen senilen Seborrhoe bedarf keiner weiteren Erklärung, ebenso die zuweilen symmetrische Entwicklung auf chronischen Unterschenkelgeschwüren (VOLKMANN, MANDRY), bei der man allerdings die Möglichkeit einer Überimpfung — besonders bei Lokalisation an der Innenseite der Unterschenkel — nicht ganz ausschließen kann.

Symmetrische Hautkrebs wurden ferner von TREDELENBURG an beiden Augenlidern, von WINIARTER an inneren Augenwinkeln, von WILLIAMS an beiden Oberschenkeln, von HUART an beiden Nates, von BESNIER lateral der Wirbelsäule beschrieben (zit. nach ENGELS). KAPOSI beschrieb Hautkrebs mit symmetrischer Lokalisation an Wangen, Handrücken und Unterschenkeln einer 57jährigen Frau.

Die Entwicklung von *Krebsmetastasen* ist von der Art der Streuung abgelöster Geschwulstzellen meist auf dem Lymph- oder Blutwege und der Möglichkeit der Haftung am zufällig erreichten Orte abhängig. R. RÖSSLER erörtert gelegentlich einer Beobachtung der Krebsmetastasierung in *beide* Gaumentonillen die Frage der Metastasenbildung „auf dem Schleimhautwege“. Bei großer Häufung der Metastasen können zufällig auch symmetrische Organe befallen werden. Zuweilen wird aber gerade bei geringem Befall die Aufmerksamkeit auf symmetrisches Vorkommen gelenkt. Schon JAMES PAGET (1842) sind Metastasen in korrespondierenden Organen aufgefallen.

Aus der Leipziger Klinik wurde bei einem Magenkrebs das Vorkommen von Metastasen in beiden Nieren und der Haut beider Oberarme unter Freibleiben von Leber und Lungen beschrieben (ENGELS). Das Freibleiben der Lungen wurde besonders betont, da eine Passage der Tumorzellen durch die Lungencapillaren angenommen wurde. E. FRAENKEL fand bei einer Frau mit Magenkrebs symmetrische multiple Geschwülste in der Subcutis beider Unterschenkel. SCHINZ beobachtete 3 Fälle von Aderhautmetastasen beider Augen bei Mammakrebs.

Ich stellte früher (2) die Regel auf, „daß die Metastasenbildung in entfernten Organen in keiner besonderen Abhängigkeit von einer

Sexualdisposition des betreffenden Gewebes steht mit Ausnahme des Ovariums“. Der Anteil am Metastasenbefall ist bei den Ovarien beträchtlich größer als bei den Hoden. Die besondere Häufigkeit des doppelseitigen Befalls spricht auch für eine Organaffinität. Eine genauere statistische Auswertung (2) ergab besondere Neigung der weiblichen Gonade zu Krebsmetastasen, wobei als Ort des Primärtumors Mamma und Uterus an 1. Stelle stehen. Vielleicht wird Implantation und Angehen der eingeschwemmten Geschwulstzellen durch die periodischen Läsionen des Follikelsprunges begünstigt. Das Angehen von Metastasen am Orte einer Gewebläsion wird durch eine Beobachtung von WARTRIN einwandfrei belegt. Ein Ekzem des rechten Handrückens wurde bei einer Brustkrebskranken bestrahlt; am Orte der entstandenen Röntgendarmatitis bildete sich eine histologisch verifizierte Metastase.

Es wurde auch die Meinung geäußert, daß freie Tumorzellen in die Bauchhöhle gelangen („Aussaat auf die Serosafläche“, BORST) und in die Oberfläche des Ovariums einzudringen imstande sind (KAUFMANN). B. FISCHER erklärt Krebsmetastasen in beiden Ovarien bei Magenkrebs durch „Hinuntersinken der Tumorzellen in das kleine Becken und den besonders günstigen Nährboden des Ovarialgewebes“. Beachtlich ist, daß eine Metastasierung selten in die Milz und noch seltener in die Muskulatur erfolgt.

Eigenartig ist die beobachtete Kombination einer Polymyositis mit doppelseitigem Ovarialkrebs (BEZESNY) oder mit bilateralem Brustkrebs (GHON), welche die Vermutung besonderer Myotoxine (5) anregte.

KITAIN zählte unter 452 Krebsfällen 529 Organmetastasen und unter diesen 22 Fälle mit Ovarialmetastasen (11 bilaterale und 11 einseitige). Hieraus folgt $w_0 = 11:22 = 0,5$, und der hohe Wert $p = 0,67$ läßt die besondere Organdisposition erkennen. Man kann weiterhin ableiten, daß etwa 11% der so erfolgten Ovarialmetastasen nicht angehen.

Einige symmetrische Organe sollen etwas genauer betrachtet werden.

Speicheldrüsengeschwülste treten im Gegensatz zu den entzündlichen Schwellungen (z. B. Parotitis epidemica) selten doppelseitig auf. Bilateralität von Carcinomen wurde mehrmals beobachtet (R. VOLKMANN, TILTON), auch von Sarkomen. Mischgeschwülste kommen einseitig ohne Seitenprävalenz (193 R + 181 L) vor. E. HAGENBACH beschrieb symmetrische Lymphangiome der Parotis.

Die *Schilddrüse* mit ihrer besonderen Neigung zur Strumabildung weist meist nur geringe Asymmetrie auf, so daß HUECK bei der Struma nodosa von ziemlich gleicher Beteiligung beider Lappen spricht. Nach A. KOCHERS Erfahrung betrifft Tieferstand und intrathorakale Dislokation häufiger den linken Lappen; auch sollen Ösophagusstenosen meist durch retrotracheale oder retroösophageale Knoten des *linken*

Lappens bedingt werden. Andererseits hebt WEGELIN hervor, daß die Knoten „im rechten Lappen oft etwas zahlreicher und größer“ sind. Auch nach STARLINGERS Statistik über 96 Strumen ergibt sich das Verhältnis 17,7% Gleichheit, 57,3% rechte und 25,0% linke größer. Die Seitendifferenz ist signifikant und von STARLINGER durch Asymmetrie der abführenden Venen erklärt. Bei Hühnern wird Linksprävalenz behauptet (JUHN und MITCHELL).

Struma maligna soll nach KLOSE und HELLWIG ausschließlich den rechten Lappen eines oft lange bestehenden Knotenkropfes betreffen.

Bei *Nebenschilddrüsen* wird Asymmetrie der Geschwulstbildung mit für die Differentialdiagnose des primären Hyperparathyreoidismus verwendet.

Bei Geschwülsten der *Carotisdrüse* herrscht Zufallsasymmetrie, wie sich aus den Zahlen von KLOSE (3 RL + 22 R + 21 L), BIRMAN (6 RL + 37 R + 36 L) und MACCOMB (1 RL + 3 R + 6 L) ergibt. KOCHERS Meinung, daß maligne Tumoren häufiger links vorkommen, und die Behauptung von BEVAN und McCARTHY, daß die Geschwülste nach einer Übersicht über 131 Fälle stets einseitig seien, ist daher unrichtig. In allen 3 Statistiken schwankt p zwischen 0,12 und 0,18. WEGELIN gab für Sympathicogangliome das Verhältnis 4 R:14 L an.

Nierentumoren (primäre, maligne) sind sehr selten doppelseitig. O. LUBARSCHS Sammelstatistik ergibt für Nierenkrebs 1 RL + 125 R + 108 L und für Nierensarkom 1 RL + 61 R + 49 L. Maligne Nierentumoren überhaupt haben nach KÜSTER die Verteilung 13 RL + 321 R + 272 L. Eine von KAPSAMMER behauptete Rechtsprävalenz ist nicht bewiesen, aber vielleicht in geringem Grade vorhanden. Die 3 Statistiken geben einen sehr ähnlichen Asymmetriewert (+8 bis +11); Rechtsprävalenz ist aber in keinem Falle gesichert.

Bei *Hypernephromen* ist mir bilaterales Vorkommen nicht bekannt und wohl sehr selten. Eine Seitenprävalenz ist nicht nachweisbar (ALBARRAN-IMBERT 32 R + 46 L, PASCHEN 101 R + 100 L, LUBARSCH 0 RL + 236 R + 282 L). BÜNGLER und DE CASTROS Fall eines Hypernephroms der linken Niere hatte zahlreiche Hautmetastasen an der vorderen Brustwand, besonders an beiden Brüsten.

Nebennierengeschwülste sind meist einseitig ohne Bevorzugung einer Seite (GROSS und HÜHNE). ORTHMANNS Statistik über 281 Fälle einschließlich 161 Hypernephromen der Niere hat die Verteilung 37 RL + 132 R + 112 L (oder 13,2% : 47% : 39,8%). Die Seitendifferenz ist nicht signifikant. Ein ganz ähnliches Verhältnis ergibt sich für primäre Geschwülste des Nebennierenmarkes (zur Hälfte *Sympathico-blastome*). Aus einer Statistik von SCOTT und OLIVER über 116 Fälle folgt die Verteilung 13,8% RL + 40,5% R + 45,7% L, also Zufallsasymmetrie mit $p = 0,24$.

Beim *Morbus hypersuprarenalis* [GÜNTHER (4)], einer pluriglandulären Erkrankung mit vorwiegender Beteiligung der Nebennieren (Rinde und Mark), welche jetzt meist unter der Diagnose Morbus Cushing geht, wird autoptisch Hyperplasie der Nebennieren oder maligner Tumor derselben gefunden. Ich zähle 11 L:4 R Tumorfälle. Das auffällige Linksüberwiegen ist statistisch nicht gesichert; wahrscheinlich besteht nur Zufallsasymmetrie.

Die Behauptung, daß bei Sympathicoblastomen der Typus *Pepper* mehr die rechte und der Typus *Hutchinson* mehr die linke Nebenniere befalle, ist wohl unbegründet.

Bei *Ovarialgeschwülsten* ist symmetrisches Vorkommen seit langer Zeit im Schrifttum bekannt (SCHRÖDER, MARCHAND, FISCHEL u. a.). MILLERS Zusammenstellung von 7 Statistiken, getrennt nach Gut- und Bösartigkeit, ergibt für Doppelseitigkeit der gutartigen Tumoren 4,5—20,8%, der bösartigen 12,4—23,5%. Eine Summation ist nur zur Feststellung eines Durchschnittswertes für Bilateralität erlaubt. Man findet bei benignen Tumoren das Verhältnis $156/1173 = 13,3\%$, bei malignen $107/291 = 36,8\%$. Der höhere Wert bei malignen Tumoren ist signifikant. Dieses Verhalten entspricht nicht der oben gegebenen Regel für polytope Tumoren.

Symmetrische Fibrome und Carcinome wurden bereits erwähnt. Doppelseitige *Sarkome* kommen nach MILLERS Sammelstatistik in einer Häufigkeit $229/921 = 24,9\%$ vor.

Bei *Dermoiden* der Ovarien wird die bereits von MEHLIS (1818) behauptete Rechtsprävalenz immer wieder hervorgehoben. Zuletzt gab J. MILLER eine Verteilung 146 RL + 431 R + 374 L an. Auch hier tritt Rechtsüberwiegen hervor, welches aber statistisch nicht gesichert ist. Die wichtige Erblichkeitsfrage ist noch nicht genügend geklärt. KOLTONSKI beschrieb linksseitiges Dermoid mit cystischer Entartung des anderen Ovariums bei Mutter und Tochter. Für Ovarialezystome wird die Verteilung 19 RL + 279 R + 283 L (PÉAN) angegeben. Bilateralität wird daher für Dermoide ($15,3 \pm 1,2\%$) höher angegeben als für Cystome ($2,9 \pm 0,65\%$). Für Struma ovarii findet KLEINE das Verhältnis 8 R:11 L.

Primäre Hypernephrome wurden nur selten in *beiden* Ovarien gefunden (KOMOCKI, NEUMANN, v. ROSTHORN, MILLER, SCUDDER). Da Bilateralität des Hypernephroms überhaupt sehr selten ist, muß die mehrmalige Beobachtung im Ovarium auffallen.

Auch infektiöse Prozesse betreffen oft beide Ovarien, die Tuberkulose nicht „in der Regel“ (GEIST), aber in etwa der Hälfte der Fälle (52/107). Sogar doppelseitiger Echinococcus wurde berichtet (CULLINGWORTH, TITTEL).

An *Eileitern* wurden bilaterale Carcinome mehrmals (STOLZ, FRANKL u. a.) beobachtet. Hier kann man an Implantation auf dem Schleimhautwege, besonders bei primärem Uteruskrebs, denken. Nebenbei sei der Befund eines symmetrischen Echinococcus (DOLÉRIS) erwähnt.

Hodengeschwülste (meist Seminome) wurden im Verhältnis 3 RL : 34 R : 25 L (CUNNINGHAM) und 56 R : 50 L (CHEVASSU) gezählt. Ein Rechtsüberwiegen ist nicht gesichert. SAUERS Statistik über 922 Hodentumoren ergab auch Rechtsprävalenz (\varnothing RL + 114 R + 88 L).

Doppelseitige *primäre* Hodengeschwülste sind nach OBERNDORFER „außerordentlich selten“; er sah selbst nur einen Fall, dessen linken Hodentumor er als Metastase des älteren rechten deutete. In der urologischen Literatur sind bis jetzt 156 bilaterale Fälle bekannt (GILL und HOWELL). Zu den oft bilateralen „Zwischenzellgeschwülsten“ bemerkt OBERNDORFER, daß ihre „Geschwulstnatur keineswegs feststeht“. Geschwulstmetastasen kommen nach OBERNDORFER häufiger in *beiden* Hoden vor.

Man kann eine gewisse Scheu beobachten vor der Anerkennung bilateral-symmetrischer Primärtumoren und eine Neigung zu dem Glauben, daß der zweite Tumor eine Metastase des ersten sei. Die einfachste Erklärung erscheint uns die beste und man meint, daß diese hiermit gegeben sei. In Wirklichkeit ist aber das Gegenteil der Fall. Am leichtesten verständlich ist uns die Entstehung symmetrischer Primärtumoren, und zwar auf der Grundlage erblicher oder erworbener Dispositionsfaktoren. Bei erblicher Disposition werden beide Teile des symmetrischen Organes von der irgendwie ausgelösten Tumorentwicklung betroffen, was allerdings bei der geringen Penetranz der Erbfaktoren nur in einem kleinen Teil der Fälle zu erwarten ist. Die so entstehenden symmetrischen Primärtumoren brauchen gar nicht gleichzeitig erscheinen. Für die Entstehung symmetrischer Primärtumoren können aber auch erworbene lokale Dispositionsfaktoren verantwortlich gemacht werden, welche auf der Grundlage eines hypertrophischen oder regenerativen Gewebes oder entzündlicher Granulationen des symmetrischen Organes sich entwickeln. Wegen der komplizierten Sachlage muß man auf eine Anwendung der Regeln der Heredotopie (6) zur Berechnung der Genpenetranz verzichten.

Der Versuch ist jedoch gestattet, dasselbe biostatistische Verfahren auch bei nicht erblichen pathologischen Zuständen anzuwenden. An Stelle der Manifestationswahrscheinlichkeit für ein annormales Gen kann man den Grad der Krankheitsdisposition eines Organes zu erfassen versuchen. Je höher die Krankheitsdisposition eines symmetrischen Organes, desto größer der Anteil der doppelseitigen Fälle. So kann man nachweisen (7), daß die Krankheitsdisposition der Speicheldrüsen gegenüber dem Virus der epidemischen Parotitis mehr als doppelt so groß ist ($p = 0,87$) als die Disposition der gereiften Hoden (0,35) zur Orchitis; vor der Pubertät ist letztere gleich null. In Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung über diese akute Infektionskrankheit sind also nach diesem Kalkül nur bei einem kleinen Teil der Fälle (etwa 40%) Hodenkompli-

kationen zu erwarten. Die klinische Statistik gibt zwar einen etwas niedrigeren Wert (etwa 20%); doch ist ein gewisser Parallelismus zu erkennen.

Bei Tuberkulose ergibt die Berechnung von p für die Lungen 0,14, Hoden 0,55 und Nebennieren 0,94. Diese Werte stehen in keiner Beziehung zur relativen Häufigkeit der Erkrankung dieser Organe. Sie weisen aber doch auf eine spezifische Anfälligkeit des Gewebes je Volumeneinheit hin. Die Nebennieren sind anderen biologischen Vorgängen unterworfen als die Lungen, bei denen die Infektion der anderen Seite durch direkte Kommunikation der Luftröhren viel leichter möglich erscheint und doch relativ weniger häufig stattfindet. Durch die experimentelle Infektion einer Nebenniere von Meerschweinchen, welche in 21 von 27 Fällen eine tuberkulöse Erkrankung auch der anderen Nebenniere ergab, ist die Existenz einer sympathischen Erkrankung der Nebennieren eindeutig nachgewiesen (7). Durch die sympathische Miterkrankung des symmetrischen Partners wird die Zahl der Symmetriefälle über den Zufallswert hinaus bedeutend erhöht.

Wenn auch bei Geschwülsten die p -Werte nicht im Sinne der Heredotopie verwendet werden können, so sind sie doch ein wertvolles konstitutionelles Merkmal und geben Aufschluß über den Grad der Tumoranfälligkeit (je Masseneinheit).

Tabelle 1.

Organ	Tumorart	p	α
Lungen	Bronchuscarcinom	0,025	+ 8,0
Nieren	Hypernephrom	0,0	0
Nieren	Maligne Tumoren	0,04	+ 8
Brüste	Carcinom	0,09	0
Schilddrüse	Struma	0,32	+ 28
Carotisdrüse	Tumor	0,15	0
Nebennieren	Tumor	0,23	0
Nebennieren	Marktumoren	0,24	0
Hoden	Meist Seminome	0,09	0
Ovarien	Fibrome	0,13	0
	Cystome	0,06	0
	Dermoide	0,27	+ 5,2
	Benigne Tumoren	0,24	
	Maligne Tumoren	0,54	
	Sarkome	0,4	
	Carcinome	0,68	
	Krebsmetastasen	0,67	

Das zeigt die Tabelle, in welcher die p -Werte für einige symmetrische Organe zusammengestellt sind. Sie liegen bei Lungen, Nieren, Brüsten unter 0,1 und sonst meist zwischen 0,1 und 0,3. Nur die malignen Ovarialtumoren fallen aus diesem Spielraum heraus und zeichnen sich durch sehr hohe Werte aus. Dieses Verhalten tritt besonders auch gegenüber den Hoden hervor.

Außerdem enthält die Tabelle den Asymmetrieindex α . Meist besteht wohl Zufallsasymmetrie, welcher der Index null entspricht.

In einigen Fällen findet sich aber ein Hinweis auf *gerichtete Asymmetrie*, und es ist zu beachten, daß diese stets im Sinne der *Rechtsprävalenz* (positiver Index) ausgeprägt ist. Diese positive Asymmetrie ist allerdings nur in 2 Fällen (Lunge, Struma) gesichert. Ein Versuch der Deutung findet sich unter den betreffenden Organen. Nebenbei sei auf die alte Erfahrung hingewiesen, daß Hemihyperplasie häufiger die rechte und Hypoplasie die linke Körperhälfte betrifft.

Wir sehen, daß das Studium der primären Geschwülste einige tiefere konstitutionelle Einblicke gestattet und wenden uns jetzt dem schwierigeren Problem der Metastasen zu.

Ehe auf eine *metastatische* Geschwulstbildung in dem symmetrischen Organ der anderen Körperseite näher eingegangen wird, soll der einfachere Fall der Metastasierung in ein symmetrisches Organ zunächst betrachtet werden. Hier ist die Hypothese erlaubt, daß konstitutionelle Momente, welche das intravasale Haftenbleiben von Geschwulstzellen und ihr Wachstum im Ansiedlungsgebiet begünstigen, in den symmetrischen Organen in gleichem Grade wirksam sind. Dabei muß vorausgesetzt werden, daß die Ausschwemmung von Tumorzellen so häufig erfolgt, daß ein dem Zufall unterworferner Transport an korrespondierende Stellen einen gewissen Grad der Wahrscheinlichkeit hat. Je kleiner das Befallsorgan, desto größer muß die Zahl der Streuzellen sein, welche außerdem auf dem Blutwege ungehindert den kleinen Kreislauf passieren müssen. Bei symmetrischem Befall der Ovarien z. B. muß die Streugröße und das konstitutionelle Moment sehr beträchtlich sein. Das konstitutionelle Moment, wie verminderte Abwehr (Phagocytose, lokale Fermentwirkung) oder örtliche Begünstigung durch Wuchsstoffe, erstreckt sich dabei nicht auf ein bestimmtes Organ im allgemeinen, sondern auf ganz bestimmte Bezirke in diesem. Auf diese Weise können symmetrische Tochtergeschwülste im Hautorgan entstehen. Wahrscheinlich ist der Nexus der konstitutionellen Vorgänge bei der symmetrischen Metastase noch komplizierter. Das gedankliche Schema ermöglicht aber einen nicht zu unklaren Einblick in dieses pathologische Geschehen.

Viel schwieriger ist die Erklärung der bevorzugten Metastase einer primären Geschwulst in das symmetrische Organ der anderen Seite. Hier ist eine Erklärung durch gleiche Bedingungen nicht möglich, sondern nur durch eine „sympathische Reaktion“ des anderen symmetrischen Organes.

Es würde sich um eine rein spekulative Hypothese handeln, wenn nicht die Existenz sympathischer Reaktionen erwiesen wäre. Anlässlich der Erfahrungen über die experimentelle Tuberkulose-Infektion der Nebennieren bin ich zu folgender Überzeugung gekommen. „Man muß wohl bei sympathischen Erkrankungen eine *organspezifische Funktion*

des Reticuloendothels in Verbindung mit opsoninartigen Stoffen annehmen. Diese eigenartige Regulation im Sinne einer Schutzwirkung kann aber schlimme Folgen haben“ (7). Die Erfahrungen zwingen zu dieser Hypothese, deren Funktion in Einzelheiten allerdings noch unbekannt ist. Die Geschwulstmetastase ist eine örtliche „Infektion“ mit eingeschleppten Tumorzellen.

Wie kann im Sinne einer „sympathischen Reaktion“ ein lokaler Dispositionsfaktor entstehen, welcher die Metastasierung in besonderem Grade begünstigt? Man könnte daran denken, daß die entarteten oder mutierten Tumorzellen am Primärort eine *spezifische Aggressivität* oder „Wuchskraft“ erwerben, welche das „Angehen“ der verschleppten Zellen im korrespondierenden Organ fördert. Bei der jetzt beliebten Betonung allergischer Prozesse könnte man auch an eine lokale allergische Reaktion denken. Eine scheinbar befriedigende Erklärung durch kommunizierende Lymphbahnen wurde schon beim Brustkrebs als unbefriedigend abgelehnt. Spekulative Deutungen werden keinen Fortschritt bringen. Es gibt manche Naturvorgänge, deren Existenz wir nicht leugnen und deren Wesen wir nicht erklären können. Das vorliegende Ergebnis zwingt aber zu einer Stellungnahme.

Die Nebennieren haben im Vergleich mit den Lungen den 10fachen *p*-Wert. Dieser Überwert kann auf eine starke sympathische Reaktion zurückgeführt und auf keine andere Weise erklärt werden. Bei den Ovarien vermuten wir ein entsprechendes Verhalten und eine zusätzliche weitere Erhöhung bzw. Förderung der Implantation der Tumorzellen durch physiologische Gewebsläsion.

Durch das Studium der Topologie der Geschwülste wird die Aufmerksamkeit wieder einmal auf das so oft vergeblich in Angriff genommene Problem der sympathischen Reaktion gelenkt, dessen Lösung vielleicht einmal auf experimentellem Wege möglich ist.

Die Einführung des Begriffes der „Allergie“, deren inneres Wesen auch unbekannt ist, wurde ohne Scheu allgemein akzeptiert und eröffnete eine fruchtbare Forschungsrichtung. Spekulationen über das gegenseitige Verhältnis der beiden Unbekannten — ob die sympathische Reaktion eine Sonderform der Allergie oder ein selbständiger biologischer Vorgang ist — sind zwecklos. Zunächst muß ein weiterer Ausbau der statistischen Grundlagen der Topologie der Geschwülste erfolgen, ehe man ein tieferes Eindringen in das Problem erhoffen kann.

Zusammenfassung.

Unter Topologie der Geschwülste wird die Lehre von den allgemeinen Lokalisationsregeln verstanden. Die Erfahrungen hinsichtlich verschiedener Gewebsarten und Organe und die auf biostatistischem Wege abgeleiteten Regeln werden mitgeteilt.

1. Symmetrische Lokalisation von Geschwülsten ist durch konstitutionelle Faktoren bedingt.
2. Je größer der Anteil der Symmetriefälle, desto größer die OrganDisposition oder (bei erblicher Disposition) der Grad der Genpenetranz.
3. Seitenunterschiede im Befall symmetrischer Organe sind meist als Zufallsasymmetrie erklärbar.
4. Eine gerichtete Asymmetrie ist in einigen Fällen nachgewiesen oder wahrscheinlich gemacht. Es ist beachtlich, daß es sich in allen Fällen um *Rechts*-Asymmetrie handelt. Rechtsprävalenz ist bei Bronchuscarcinom und Schilddrüsenadenom gesichert.
5. Metastasierung in ein symmetrisches Organpaar kann bei genügender Streugröße und Organdisposition erfolgen.
6. Metastasierung in das andere symmetrische Organ wird durch sympathische Reaktion erklärt.
7. Der Grad der Tumoranfälligkeit der verschiedenen Organe kann durch Zahlen (p) ausgedrückt werden (Tabelle). Sympathische Reaktion bedingt eine Erhöhung dieser Werte. Der höchste Wert findet sich bei Ovarialtumoren.

Literatur.

BAUER, K. H.: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 4/II, S. 1153. 1940. — FISCHER, B.: Allgemeine Geschwulstlehre. In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14/II, S. 1739. 1927. — FISCHER, W.: Zbl. Path. **85**, 193 (1949). — GÜNTHER, H.: (1) Lipomatosis. Jena 1920. — (2) Z. Krebsforschg **29**, 105 (1929). — (3) Endokrinol. **4**, 109 (1929). — (4) Dtsch. Arch. klin. Med. **111**, 266 (1913). — Dtsch. med. Wschr. **1931**, 1362. — (5) Erg. inn. Med. **58**, 366 (1940). — (6) Endokrinol. **23**, 369 (1941). — (7) Endokrinol. **25**, 161 (1943). — (8) Ärztl. Wschr. **1948**, 102. — GULEKE: Dtsch. Gesdh.wes. **1946**, H. 8. — KAUFMANN, E.: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 7. Aufl. 1922. — MILLER, J.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 7/III. 1937. — RÖSSLE, R.: Virchows Arch. **316**, 501 (1949). — SAUER, WATSON and BURKE: Surg. etc. **86** (1948). Ref. Endokrinol. **26**, 342.

Prof. Dr. med. HANS GÜNTHER, Universität Leipzig, Härtelstraße 16/18.