

FILE NAME: German Articles - Some with English Translation (GER)

DATE: 1942

DOC#: GER045

DOCUMENT DESCRIPTION: Swiss Medical Journal Article by Von C. Wegelin - No Translation

**SCHWEIZERISCHE
MEDIZINISCHE
WOCHENSCHRIFT**
JOURNAL SUISSE DE MÉDECINE

23. JAHRGANG · 1942

72. Jahrgang des Correspondenz-Blattes für Schweizer Ärzte

Redaktion:

Prof. Dr. Alfred Gigon, in Basel

Dr. Eugen Bircher, in Aarau



BASEL 1942
DIUCK UND VERLAG: BENNO SCHWABE & CO.

INHALT DIESER NUMMER

Der Bronchial- und Lungenkrebs Von C. Wegelin	1053	Grundsätzliches über den Krebs in unserer Armee. Von H. v. Meyenburg	1079
Die Klinik des Bronchial- und Lungenkrebses. Von Rudolf Staehelin	1063	Wirkung der Raub von Oeffnungen karzinogen? Von G. Miescher und F. Schwarz	1081
Bronchialkrebs und Lungenkrebs. Von Hans R. Schinz	1067	Experimentelle Untersuchungen über Krebsentstehung durch Photosensibilisierung. Von G. Miescher	1082
Der Metastasen. Ein neues Prinzip der Krebsentstehung. Von Hans R. Schinz	1070	Die Beratung	1084
La colchicine dans le traitement du cancer de la souris. Par J. L. Nicod et J. Regamey	1074	Zeitschriften-Referate	1085
La cancérisation artificielle en atmosphères différemment ionisées. Par G. Joyet, Lausanne	1077	Bücherbesprechungen	1087
Hochgradige atypische (krebsähnliche) Epithelwucherung in der Haut nach Schutzpockenimpfung. Von B. Walthard	1078	Kleine Mitteilungen	1088

DER KREBS

Referate, gehalten an der Tagung
der Schweizerischen Nationalliga für Krebsbekämpfung
Basel · 29./30. November 1941

Aus dem pathologischen Institut Bern

Der Bronchial- und Lungenkrebs

Häufigkeit, pathologische Anatomie und Aetiologie

Von C. Wegelin

Unter den zeitlichen Verschiebungen innerhalb der Krankheits- und Krankheitsgruppen ist wohl die Zunahme des primären Bronchial- und Lungenkrebses eine der eindrucklichsten Erscheinungen. Sie hat sich innerhalb weniger Jahrzehnte vollzogen, teilsam unter den Augen der Älteren von uns. Vor beinahe 10 Jahren, als ich meine Tätigkeit als Pathologe aufnahm, war diese Form des Krebses eine Seltenheit, der man nicht einmal jedes Jahr auf dem Sektionstische begegnete, heute ist sie so häufig geworden, daß sie rein zahlenmäßig eine bedeutende Rolle spielt und nach gewissen Statistiken (*Kraft, Peters, Rosahn*) an die 3. oder sogar 2. Stelle aller Krebse vorgerückt ist, indem sie nur noch dem Magenkrebs und zum Teil vom Darmkrebs an Häufigkeit bertroffen wird. In meinem Material (1935—40) steht jetzt der Lungenkrebs an 4. Stelle, hinter dem Magen-, Speiseröhren- und Darmkrebs.

Häufigkeit der Lungenkrebs

Daß die absolute Zahl der Lungenkrebs ganz gewaltig zugenommen hat, daran zweifelt heute niemand mehr. Da noch ziemlich viele Lungenkrebs der klinischen Diagnose entgehen, so liefern die pathologischen Institute die sichersten Zahlen, und diese sprechen eine deutliche Sprache. In der Schweiz ist die Zunahme für Basel (*Stähelin, Sachs*), für Zürich (*Probst*) und für Bern (*Münster*) statistisch belegt, sie gilt aber auch für die meisten Städte Deutschlands und mehrerer anderer europäischer Länder (zusammengestellt von *W. Fischer, Peters*), für Nordamerika (*Barron, Fried, Lichty, Wright und Baumgartner, Weller, Rosahn*), für Südamerika (*Buenos Aires, Palacio und Mazzei*), für Japan (*Suzuki*).

Dabei muß freilich berücksichtigt werden — und es ist dies auch für die Aetiologie nicht ohne Bedeutung —, daß die Zunahme nicht überall zu gleicher Zeit erfolgt ist. Zürich verzeichnet eine solche schon von 1910, Basel von 1912 an, während in Bern erst ab 1915 an ein Anstieg erfolgt. Die Zunahme hielt in den Jahren 1920—1935 an und ist in den letzten 5 Jahren für Bern ganz besonders augenfällig, indem von 1935—40 nicht weniger als 46 Fälle beobachtet wurden. Das macht 2,05% der Erwachsenensektionen

aus gegenüber 9 Fällen in dem Zeitraum von 1900—1914 = 0,22% der Erwachsenensektionen, also ist eine Steigerung fast auf das 10fache eingetreten. *W. Fischer* hat berechnet, daß jetzt in Deutschland durchschnittlich ungefähr 6% Lungenkrebs auf die gesamte Zahl der bösartigen Geschwülste kommen.

Nun ist aber von verschiedenen Autoren die Frage erörtert worden, ob diese Zunahme wirklich (real) oder nur scheinbar (apparent) sei. In letzterem Fall wäre sie durch verschiedene Faktoren hervorgerufen, wie Verbesserung der histologischen Diagnose, Änderung des Aufbaues des Sektionsmaterials, Änderung in der Auslese und Zusammenstellung der Kranken in den Spitalern (*Sitsen*). Was den ersten Einwand betrifft, so ist zuzugeben, daß vor 1900 und auch noch bis 1910 manche kleinzellige Lungenkarzinome für Sarkome gehalten wurden, aber auch die Sarkome waren damals seltene Geschwülste. Oder es kann makroskopisch ein Lungenkrebs mit einer Pneumonie verwechselt werden (*Hedinger*), wobei aber die mikroskopische Untersuchung ohne weiteres die Sache richtigstellt. Den Einwand von *Peery*, daß heutzutage zu viele primäre Lungenkrebs an Stelle metastatischer Tumoren diagnostiziert würden, kann ich nicht gelten lassen.

Viel schwerwiegender ist der Hinweis auf die veränderte Zusammensetzung des Sektionsmaterials, insbesondere durch den gänzlich umgestalteten Altersaufbau der Bevölkerung. Denn mit steigendem Durchschnittsalter erreichen auch viel mehr Personen als früher das sog. Krebsalter, das für den Lungenkrebs zwischen 40 und 70 Jahren liegt. Für New Haven (U. S. A.) ist jedoch von *Rosahn* in einer einwandfreien statistischen Untersuchung gezeigt worden, daß die veränderte Altersverteilung die Zunahme der Lungenkrebs nicht erklären kann, sodaß sie also wirklich besteht.

In Bern sind von 1900—1940 117 Fälle von Lungenkrebs seziert worden, davon sind 51 Fälle (1900—1930) in der Dissertation von *Frl. Münster* verarbeitet. Der Altersaufbau der im pathologischen Institut seziierten Personen (inkl. Privatsektionen) hat sich in den letzten 40 Jahren erheblich geändert. Mit der Verälderung haben die absolute Zahl aller Krebsefälle und der Prozentsatz der Gesamtzahl der Krebsefälle, bezogen auf die Erwachsenensektionen, zugenommen. Ebenso ist die Zahl der Lungenkrebs, bezogen auf die Erwachsenensektionen, gestiegen und diese Zunahme ist nicht zufällig. Herr P.-D. Dr. *Linder*, Adjunkt des statistischen Amtes der Stadt Bern, war so freundlich, die statistische Auswertung meiner Zahlen vorzunehmen und mir seine Ergebnisse

zur Verfügung zu stellen, wofür ich ihm bestens danke. Ich lasse hier seine Berechnungen folgen:

1. Sektionen von Erwachsenen								
Jahre	Altersgruppe							Total
	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81+	
1900-04. . . .	219	224	209	292	252	94	7	1297
1905-09. . . .	221	232	245	255	229	71	20	1273
1910-14. . . .	232	275	293	247	255	103	20	1425
1915-19. . . .	289	240	259	285	209	97	21	1400
1920-24. . . .	215	195	268	297	226	99	20	1320
1925-29. . . .	214	208	266	363	319	150	20	1540
1930-34. . . .	212	229	279	427	374	197	32	1750
1935-39. . . .	191	242	246	403	461	279	61	1863
1940	36	52	47	75	94	43	9	356
Total	1829	1897	2112	2644	2419	1133	210	12244

2. Lungenkarzinome								
Jahre	Altersgruppe							Total
	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81+	
1900-04. . . .	—	—	—	2	—	1	—	3
1905-09. . . .	—	1	1	1	—	—	—	3
1910-14. . . .	—	1	—	1	1	—	—	3
1915-19. . . .	—	1	4	4	4	—	—	13
1920-24. . . .	—	1	1	3	1	1	—	7
1925-29. . . .	1	—	3	6	5	1	—	16
1930-34. . . .	—	3	3	12	6	2	—	26
1935-39. . . .	—	1	3	20	9	4	—	37
1940	—	—	3	4	2	—	—	9
Total	1	8	18	53	28	9	—	117

Ergebnisse der statistischen Prüfung
„1. Die Zahl der Lungenkarzinome wurde in Beziehung gesetzt zu allen Sektionen. Für jedes Jahrfünft von 1900—1904 bis 1935—1939 wurde die Zahl der Lungenkarzinome auf 1000 Sektionen berechnet. Die Zahlen lauten:

Jahrfünft	Lungenkarzinome auf 1000 Sektionen ¹⁾
1900-04	2,5
1905-09	1,8
1910-14	1,6
1915-19	7,5
1920-24	4,8
1925-29	7,8
1930-34	11,2
1935-39	14,2

¹⁾ berechnet als Durchschnitt der Promillezahlen für die Altersgruppen.

Bezeichnet man als Erwartungswert den Durchschnitt dieser 8 Werte, so kann man fragen, ob die tatsächlichen Werte in den 8 Jahrfünften vom Erwartungswert so stark abweichen, daß eine systematische Abweichung anzunehmen ist. Der sog. χ^2 Test gibt darauf folgende Antwort: Aus obigen Zahlen ergibt sich für χ^2 ein Wert von 232,5. Demgegenüber zeigt die Theorie, daß bei rein zufälliger Verteilung der 8 Werte nur in 1% aller Fälle ein Wert von χ^2 entsteht, der größer ist als 18,5. Bei rein zufälliger Verteilung ist also ein $\chi^2 = 232,5$ äußerst selten zu erwarten. Man muß daher annehmen, die Abweichungen vom Erwartungswert seien nicht bloß zufällig, sondern systematisch.

2. Ist die unter 1 festgestellte Zunahme des Anteils der Lungenkarzinome an der Gesamtzahl der Sektionen eine Folge der Veralterung? Um diese Frage zu beantworten, führten wir eine sog. Streuungsanalyse (Analysis of variance nach R. A. Fisher) durch. Als Grundlage dienten uns die Tabellen 1 und 2, aus denen wir für die Jahrfünfte 1900—04 bis 1935 bis 1939 und die Alterjahre 21—30 bis 71—80 und die Altersgruppe 81 und mehr die Zahl der Lungenkarzinome auf 100 Sektionen berechneten.

Ergebnis: a) Alter. Der sog. z-Test gibt in bezug auf das Alter einen Wert von $z = 0,52$. Nach der Theorie ergibt sich in 5% aller Fälle bei rein zufälliger Verteilung ein Wert $z = 0,44$ oder mehr und in 1% aller Fälle ein Wert von 0,61. Legt man den weniger strengen Maßstab von 5% an, so kann also eine Abhängigkeit der Lungenkarzinome vom Alter behauptet werden (Lungenkarzinome auf 100 Sektionen).

b) Zeitliche Abhängigkeit. Es ergibt sich ein Wert $z = 0,24$. Der theoretisch zu erwartende Wert ist bei zufälliger Verteilung rund 0,4 oder größer in 5% aller Fälle und rund 0,56 oder größer in 1% aller Fälle. Eine zeitliche Abhängigkeit ist demnach aus dem Material nicht zu beweisen.

Die statistische Analyse führt zur Folgerung, daß die in 1 festgestellte Zunahme der Lungenkarzinome unter den Sektionen durch die Veralterung bedingt ist, da eine Abhängigkeit vom Alter wahrscheinlich erscheint, eine zeitliche Abhängigkeit dagegen nicht festzustellen ist.

Die Abweichung der einzelnen Werte vom Erwartungswert 4,0 für die Periode 1900—1939 ist statistisch zu beurteilen. Der berechnete Wert von χ^2 ist $\chi^2 = 11,2$. Die Theorie ergibt in 1% der Fälle bei zufälliger Verteilung einen Wert $\chi^2 = 18,5$ oder größer, in 5% einen Wert $\chi^2 = 14,1$. Somit ist die Zahl der Lungenkarzinome unter den Karzinomen überhaupt

3. Die Häufigkeit der Lungenkarzinome unter den Karzinomen überhaupt

Jahrfünfte	Gesamtzahl der Krebse		Lungenkrebse	
	Absolute Zahl	% der Erwachsenen-Sektionen	Absolute Zahl	% der Gesamtkrebsfälle
1900-04. . . .	260	19,53	3	1,2
1905-09. . . .	239	18,03	3	1,2
1910-14. . . .	269	18,68	3	1,1
1915-19. . . .	311	21,73	13	4,2
1920-24. . . .	305	22,83	7	2,3
1925-29. . . .	413	25,73	16	3,9
1930-34. . . .	425	24,28	26	6,1
1935-39. . . .	484	25,7	37	7,6
1900-39. . . .	2706	22,76	108	4,0
1940	89	25,0	9	10,1
1900-40. . . .	2795	22,8	117	4,2

nicht so stark angestiegen, daß von einer mehr als nur zufälligen Zunahme die Rede sein könnte.

χ^2 = Summe der Quadrate der Abweichungen der Einzelwerte vom Erwartungswert.“

Wie schon erwähnt, fallen die meisten Lungenkrebse in die Lebensperiode von 50—70 Jahren, sie sind aber auch schon vorher gar keine Seltenheit und verschonen nicht einmal das erste Lebensjahrzehnt. W. Fischer führt in seiner vorzüglichen Bearbeitung des Lungenkrebses unter 3443 Fällen 6 Fälle bei Kindern unter 10 Jahren an. In meinem Material von 117 Fällen fällt die weitaus größte Zahl auf die Altersstufe von 51—60 Jahren. Der jüngste Fall betraf eine 23jähr. Frau, der älteste eine 79jähr. Frau. Einen Lungentumor aus dem bernischen Kinderspital (1905), der von einem 5jähr. Knaben stammte und als Sarkom bezeichnet war, habe ich nachträglich als Karzinom diagnostiziert, so daß dies wohl einer der jüngsten Fälle ist. Die jüngsten in der Literatur beschriebenen Fälle waren 16 Monate alte Kinder (Beardsley, Schwyter).

Altersverteilung

21-30 Jahre	1 Fall
31-40 Jahre	8 Fälle
41-50 Jahre	19 Fälle
51-60 Jahre	53 Fälle
61-70 Jahre	27 Fälle
71-80 Jahre	9 Fälle

Die beiden Geschlechter werden nach den meisten Statistiken ganz ungleich vom Lungenkrebs befallen, indem das männliche Geschlecht in weit stärkerem Maße zu dieser Krankheit neigt als das weibliche. Meistens wird das Verhältnis mit 3—4 : 1 angegeben, nach W. Fischer 3,6 : 1. Nach Junghanns, Peters, v. Glinski soll die Zunahme des Lungenkrebses auch allein oder fast ausschließlich die Männer betreffen. Es gibt freilich Zusammenstellungen, nach welchen der Unterschied zwischen den Geschlechtern nicht wesentlich ist, so diejenige von Harbitz in Oslo: 40 M. : 35 W.. Marchesani in Innsbruck: 13 M. : 13 W., oder doch nur ca. 2 : 1 (Kikuth, Breckwoldt für Hamburg). In meinem Material kamen 96 Lungenkrebse auf das männliche, 21 auf das weibliche Geschlecht, so daß also das Verhältnis 4,57 : 1 ist. Fast gleich groß ist die Verhältniszahl von Zürich, nämlich 4,43 : 1 (Probst).

Was noch die Verteilung auf die Rassen betrifft, so wissen wir, daß der Lungenkrebs auch bei den Neger Nordamerikas und Südafrikas, bei den ostasiatischen Völkern (Japanern, Chinesen) und Malayen (Bonne) vorkommt, in Japan anscheinend in etwas geringerer Häufigkeit als in Europa (Nuki). Jedoch fehlen noch genauere Angaben aus vielen außereuropäischen Ländern, so daß sich über eine allfällige Rassendisposition bis jetzt nichts sagen läßt.

Pathologische Anatomie

Gehen wir nun zur pathologischen Anatomie über, so ist das makroskopische Bild durchaus nicht einförmig. R. Huguenin, der sich in seiner Monographie sehr eingehend damit befaßt hat, stellt nicht weniger als 7 Formen auf, wobei er aber in wenig glücklicher Weise gleichzeitig rein morphologische und topographische Merkmale zur Einteilung benutzt. Er unterscheidet: 1. Zirkumskripte Form. 2. Lobäre Form. 3. Massive, vom Hilus ausgehende Form. 4. Pleurale Form. 5. Mediastino-pulmonale Form. 6. Noduläre Form, meistens in beiden Lungen. 7. Hilus- oder Bronchusform.

W. Fischer begnügt sich mit 3 Formen, nämlich: 1. Knotige, massive Form. 2. Diffus-infiltrierende Form (Pneumonie-ähnlich). 3. Medullar-miliare Form. Ich glaube auch, daß man mit diesen 3 Formen auskommt, nur möchte ich die 3. Gruppe lieber nodulär nennen, da ihr Auftreten in Form von kleinen, tuberkelähnlichen Knötchen charakteristisch ist und diese Knötchen durchaus nicht immer miliare Größe haben.

Die *knotige massive Form* (Abb. 1) breitet sich ähnlich wie ein Mammakarzinom von einem Zentrum nach allen Seiten aus und ist mit ihrem weißlichen Gewebe gegen das normale Lungengewebe noch ziemlich scharf begrenzt. Anders die *diffus-infiltrierende Form*, die einen ganzen Lappen oder fast eine ganze Lunge einnehmen kann, wobei die Schnittfläche sich durch eine annähernd gleichmäßige grobe Körnung auszeichnet. Dieses Verhalten gibt dem Bild eine gewisse Ähnlichkeit mit einer Pneumonie in einer emphysematösen Lunge im Stadium der graugelben Hepatisation oder mit einer käsigen Pneumonie, und tatsächlich ist mit bloßem Auge die Unterscheidung manchmal nicht zu treffen, wie die Beispiele von *Hedinger* lehren. Was freilich in solchen Fällen oft die Diagnose ohne weiteres ermöglicht, das sind die breiten, weißen Stränge, welche das Lungengewebe durchziehen und einer krebsigen Infiltration der Lymphgefäße entsprechen (Abb. 2). Die *noduläre Form* erinnert mit ihren kleinen, oft rosettenähnlichen, weißlichen Knoten am meisten an eine nodöse Tuberkulose und läßt eine multizentrische Entstehung vermuten (Abb. 3). Gerade diese Form, die an sich am seltensten ist, kommt manchmal in beiden Lungen zur Entwicklung (*Huguenin, Weißmann*). Durch Konfluenz der Herde kann eine diffuse Krebsentwicklung vorge-
täuscht werden.

Sehr wichtig ist das Verhalten des Krebses zu den Bronchien, in welchen ja zweifellos sehr oft der Ausgangspunkt der Krebsentwicklung liegt. Nur selten sind die peripheren, pleuranahen Lungenteile primär betroffen. Im Berner Material hatte der Lungentumor nur 20 mal unter 117 Fällen keinen Zusammenhang mit einem größeren Bronchus. In allen andern Fällen war entweder der Hauptbronchus (20 mal) oder ein sekundärer großer Bronchus (77 mal) in direktem Zusammenhang mit dem Tumor

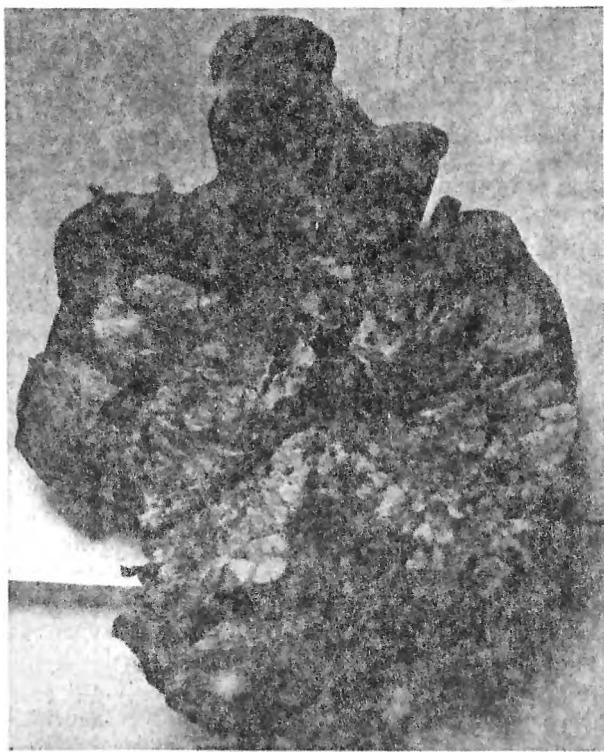


Abb. 1. Lungenkrebs im linken Unterlappen. Knotige massive Form.

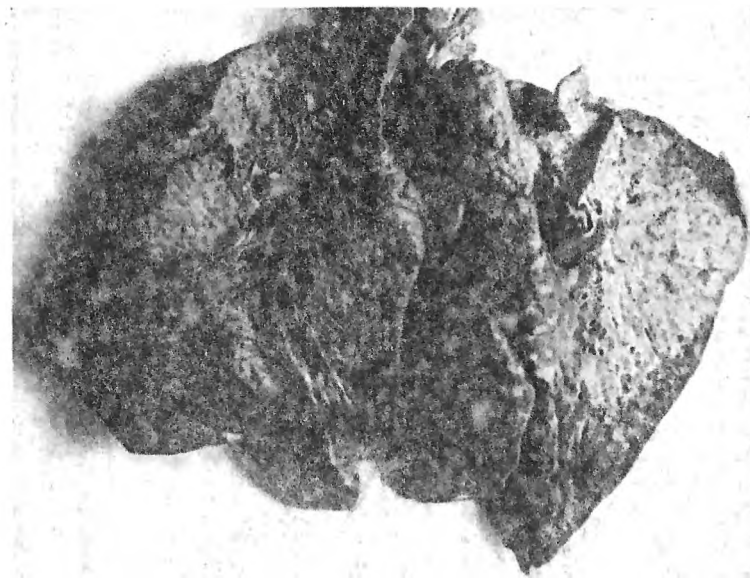


Abb. 3. Doppelseitiger Lungenkrebs. Noduläre Form. Rechts teilweise Konfluenz der Knötchen.



Abb. 2. Lungenkrebs mit Karzinose der Lymphgefäße. Diffus infiltrierende Form.

(Abb. 4), entweder so, daß seine Wand infiltriert, oft auch das Lumen verengt oder verschlossen war, oder durch Ulzeration ein Teil der Wand zerstört war. Selten sind die auf die Bronchien beschränkten, oft polypös vorragenden Tumoren, die das Lumen verlegen können (*Chiari, Reiche, Breckwoldt, Horn, Kreglinger, Kirch, Peters, Harbütz, Wätjen, Cain und Facquet, Chiray, Albot und Jame*). Daß solche rein bronchiale Tumoren manchmal auch gutartigen Charakter haben und sich durch einen besonderen histologischen Bau auszeichnen, werden wir später noch zu besprechen haben. Auch in der Wand von bronchiektatischen Höhlen kann sich der Krebs entwickeln (Abb. 5).

Der Sitz des Tumors ist nach W. Fischer etwas häufiger rechts als links, was dieser Autor mit dem größeren Volumen der rechten Lunge erklärt. In meinem Material war 72 mal die rechte und 44 mal die linke Seite betroffen, so daß also der Unterschied zwischen rechts und links recht bedeutend ist und vielleicht doch noch andere Momente als die Größe der Lungen mitspielen, so z. B. die stärkere Exposition der rechten Seite gegenüber von außen eindringenden Schädlichkeiten infolge des steileren Abgangs des rechten Hauptbronchus (*Seyfarth*). Es gibt allerdings Statistiken (z. B. diejenigen von *Probst, Kraft, Vonend*), die ein Ueberwiegen der linken Seite verzeichnen. Interessant, aber selten sind die Fälle, in welchen der Krebs gleichzeitig beide Lungen befällt (in meinem Material 1 Fall).

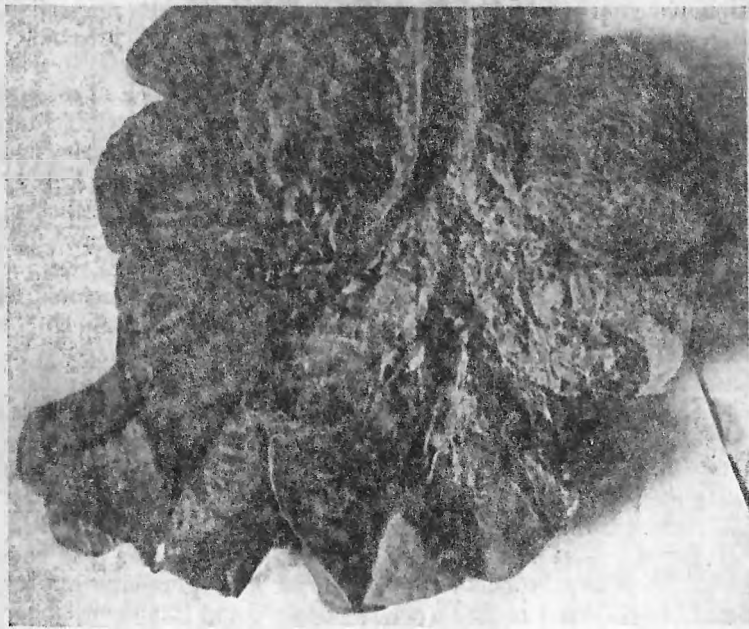


Abb. 4. Lungenkrebs ausgehend vom rechten Hauptbronchus, der durch Tumorgewebe verschlossen ist.

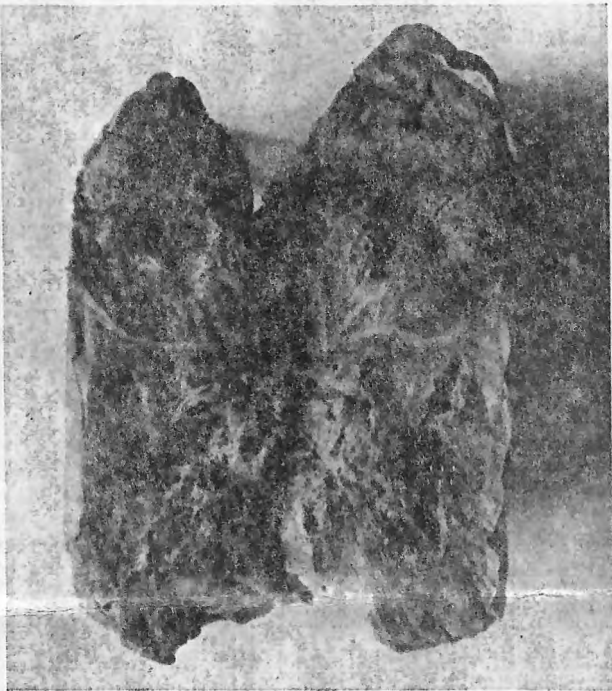


Abb. 5. Lungenkrebs in einer bronchiektatischen Kaverne des Unterlappens.

Die Oberlappen sind in meinem Material etwas häufiger Sitz des Krebses als die Unterlappen (47 : 41), 10 Fälle betrafen den Hilus und 8 waren auf einen Hauptbronchus beschränkt, die übrigen verteilen sich auf 2 oder 3 Lappen und nur einmal saß der Tumor im Mittellappen.

Sekundäre Veränderungen werden in den Lungenkrebsen gewöhnlich durch Nekrosen und autolytischen Zerfall eingeleitet, worauf von den Bronchien aus, namentlich wenn ein Zusammenhang mit einem größeren Bronchus von vornherein besteht, die Infektion des nekrotischen Materials erfolgt. Abszedierung und Gangrän mit Bildung von mehr oder weniger großen Höhlen sind deshalb ziemlich häufige Erscheinungen und die Arrosion größerer Äste von Lungenarterien kann zu schweren, manchmal tödlichen Blutungen führen. Auf der anderen Seite hat der Lungenkrebs sehr oft eine schädliche Wirkung auf die Bronchien und Lungen, indem er durch Stenosierung des Bronchiallumens eine chronische, nicht selten eitrig Bronchitis unterhält, wobei die Sekretstauung auch Bronchiektasien mit schleimigem oder eitrigem Inhalt erzeugt. Kein Wunder, daß häufig auch akute und

chronische Pneumonien, Lungenabszesse und Pleuritiden sich daran anschließen und zur unmittelbaren Todesursache werden

Die topographischen Verhältnisse des Lungenkrebses zu den Nachbarorganen ergeben sich aus verschiedenen Arten und Richtungen des Wachstums. Wenn auch viele Karzinome vom Hilus aus zunächst intrapulmonal wachsen und sich auf dem Lymphwege längs den Bronchien und Arterien ausbreiten, so erreichen sie doch oft die Pleura, wo sie flächenhaft weiterwuchern und dann zu schwartigen Verdickungen führen, die fest an der Brustwand haften oder zu Ergüssen in die Pleurahöhle Anlaß geben, die serös oder blutig sein können und manchmal reichlich Tumorzellen enthalten. Solche Tumoren sind früher — auch von mir — für primäre Sarkome oder Endotheliome der Pleura gehalten worden, heute anerkennen wir ihren Ursprungsort in einem Bronchus oder in der Lunge. In anderen Fällen geht das Wachstum vom Lungenhilus aus direkt in das Mediastinum hinein, wo Perikard, Herz und große Gefäßstämme, Oesophagus und Wirbelsäule infiltriert werden können, ja sogar das Rückenmark komprimiert werden kann. Auch diese Geschwülste sind lange verkannt und als primäre Tumoren des Mediastinums, meistens als Lymphosarkome diagnostiziert worden, bis namentlich von englischer Seite (Barnard, Maxwell) ihre wahre Natur aufgedeckt wurde. Einbrüche in große Venen begünstigen die Metastasierung. Krebse des Oberlappens, die bis zur Lungenspitze reichen, sind manchmal die Ursache des Pancoast-Syndroms (Schmerzen rund um Schulter und Oberarm, Muskelatrophie an der Hand und Horner'sches Symptom), indem hier das Krebsgewebe auf die Nerven des Plexus brachialis und den Sympathikus übergreift und sie zerstört.

Die Bildung von Metastasen ist beim Bronchial- und Lungenkrebs ein sehr häufiges Vorkommnis, sie fehlte in meinem Material von 117 Fällen nur 13 mal, war also in 89% vorhanden. Weit aus am häufigsten sind die lymphogenen Metastasen (81,2%) und zwar in erster Linie in den bronchialen und mediastinalen Lymphknoten (93 Fälle), jedoch erfolgt recht oft ein direkter oder retrograder Transport von Geschwulstzellen zu den retroperitonealen Lymphknoten (45 Fälle), und nach oben zu den zervikalen und supraklavikularen Knoten (9). Das letztere ist wichtig, weil eine Probeexzision einer solchen Metastase die Diagnose Lungenkarzinom sicherstellen kann. Die retrograde Verschleppung von Tumorzellen kann weiter bis zu den axillaren und unten bis zu den mesenterialen, iliakalen und inguinalen Lymphknoten fortschreiten. Eine ausschließlich lymphogene Metastasierung erfolgte in meinem Material 11 mal. Erwähnt sei noch, daß auch Metastasen in Pleura, Lungen, Perikard, Zwerchfell, Trachea und Oesophagus lymphogen entstehen können.

Metastasen beim Lungenkrebs
(117 Fälle)

Metastasen in den Lymphknoten

Bronchiale und mediastinale Lymphknoten	93	Axillare	5
Zervikale	25	Retroperitoneale	46
Supraklavikulare	9	Periportale	9
Infraklavikulare	1	Iliakale	1
		Inguinale	3

Metastasen in den Brust- und Halsorganen
lymphogen oder hämatogen

Lungen	19	Zwerchfell	4
Pleura	22	Oesophagus	1
Perikard	15	Tonsille	1
Herz	4	Trachea	2

Hämatogene Metastasen

Leber	54	Nebennieren	24
Gallenblase	2	Schilddrüse	15
Pankreas	10	Hypophyse	2
Mundspeicheldrüsen	1	Muskulatur (M. psoas)	1
Darm	5	Skelett	31
Peritoneum	5	Schädel	7
Nieren	26	Wirbelsäule	22
Milz	10	Sternum	5
Gehirn	18	Rippen	10
Meningen	3	Klavikula	1
Haut	6	Becken	5
Ovarium	2	Humerus	1
Uterus	1	Femur	3
Mamma	1		

Hämatogene Metastasen sind nach den meisten Statistiken weniger häufig als die lymphogenen. Ziehe ich in meinem Material die intrathorakalen Metastasen ab, bei denen oft über lymphogene oder hämatogene Entstehung nicht sicher entschieden werden kann, so bleiben immer noch 77 Fälle (65,8%). Obenan steht die Leber mit 54 Fällen, dann folgen das Skelett mit 31, die Nieren mit 26, die Nebennieren mit 24, das Gehirn mit 18, die Schilddrüse mit 15, das Pankreas und die Milz mit je 10 Fällen. Die Zahlen der übrigen Organe sind in der Tabelle verzeichnet.

Unter den hämatogenen Metastasen haben von jeher die relativ häufigen Hirnmetastasen Aufsehen erregt (in meinem Material 15,4%). *Dosquet* hat sie teils mit dem Vorkommen von Endarterien im Gehirn, vor allem aber mit chemischen Eigentümlichkeiten erklärt, indem Lunge und Gehirn die sauerstoffreichsten Organe des Körpers seien. Die in der Lunge an den Sauerstoffreichtum angepaßten Tumorzellen würden im Gehirn analoge Lebensbedingungen finden. Tatsache ist jedenfalls, daß wir gleiche Verhältnisse auch bei Mikroorganismen finden, indem ja Hirnabszesse mit Vorliebe nach primären eitrigen Prozessen in Lungen und Bronchien auftreten. Wenn aber *Dosquet* meint, daß zur Metastasierung im Gehirn Zerfall und eitrig-gangränöse Prozesse in der Nachbarschaft des primären Tumors nötig seien und daß dabei verschleppte Bakterien die Schrittmacher der Krebszellen seien, so liefert mein Material keine Stütze für diese Ansicht, denn in der Mehrzahl der Fälle mit Hirnmetastasen fehlte ein Zerfall der primären Geschwulst. Möglicherweise spielt auch der hohe Lipoidgehalt des Gehirns bei dem Angehen der Metastasen eine Rolle, ein Faktor, der auch zur Erklärung der häufigen Nebennierenmetastasen herangezogen wird.

Mein Material bestätigt auch die von klinischer Seite hervorgehobene Tatsache, daß die Hirnmetastasen der Lungenkrebsse nicht selten als primäre Tumoren diagnostiziert werden, während die Lungengeschwulst bis zum Tode „stumm“ und verborgen bleibt. Ein solcher Fall sei hier kurz angeführt:

47j. Mann (S. 250, 1940). Vor 3 Monaten Anstoßen des Kopfes an einen Türpfosten. Nachher allmählich fortschreitende Parese der linken Körperseite, Sprachstörungen, Aenderung des Charakters, apoplektiforme Insulte. Schmerzen in der rechten Stirngegend. Stauungspapille. Tod im Anschluß an eine Trepanation. Faustgroßes Karzinom im Unterlappen der rechten Lunge mit zystischer Metastase im rechten Stirn- und Scheitellappen des Großhirns von ca. 5 cm Durchmesser.

Das Kopftrauma hat in diesem Falle wahrscheinlich lokalisierend gewirkt und das Angehen der Metastase begünstigt. Neuerdings hat auch *Minkowski* mehrere Fälle von Hirnmetastasen bei latentem Lungenkrebs beschrieben.

Sehr hoch ist auch die Zahl der Knochenmetastasen, in meinem Material 27%, in den Statistiken *Wätjens* und *Arkin und Wagners* sogar 43%, resp. 48%. Demnach dürfen die Lungenkrebsse in die Reihe derjenigen Geschwülste treten, die eine besondere Affinität zum Knochenmark besitzen. In einem meiner Fälle (Pr. S. 492, 1941) waren außer sehr ausgedehnten Knochenmarksmetastasen auch noch gewaltige, fast diffuse Leber- und Milzmetastasen vorhanden mit dem klinischen Bild einer hämorrhagischen Diathese mit Thrombopenie und Anämie. In einem anderen Falle (S. 165, 1940) schwankte die klinische Diagnose zwischen Knochenmetastasen eines Lungenkarzinoms und einer Osteodystrophia deformans Paget. Die Sektion ergab das Nebeneinander beider Veränderungen, indem zu einer Pagetschen Krankheit der Klavikula, Skapula, Wirbel und Tibia Krebsmetastasen in Sternum, Rippen und Schädel hinzugekommen waren.

Auch Nieren, Nebennieren, Milz und Pankreas sind recht oft der Sitz von Metastasen und *Vaandrager* hat berechnet, daß die meisten dieser Organe neben Gehirn und Knochen beim Lungenkrebs wesentlich häufiger von Metastasen betroffen werden als im Mittel der allgemeinen Krebsstatistik. Interessant ist auch das häufige Befallensein der Schilddrüse (auch von *Wahl* hervorgehoben), das sich zum Teil durch das Haften von Tumorzellen in Kropfknoten erklären läßt. Ferner sei aus meinen Beobachtungen das Auftreten einer solitären subkutanen Metastase am Unterschenkel nach einem lokalen Trauma erwähnt. Auch Hautmetastasen sind nicht selten und lenken hie und da die Aufmerksamkeit auf einen latenten Lungenkrebs (*de Josselin de Jong*).

Das Auge bleibt ebenfalls nicht verschont, von *Siegrist* und

Cramer sind Metastasen in den Chorioideae beider Augen al erstes Zeichen eines Lungenkrebses beschrieben worden.

Ebenso wechselnd wie das makroskopische Aussehen ist de histologische Bau des Bronchial- und Lungenkrebses. Auch hie fehlt es nicht an Einteilungsversuchen, und zwar nach Form und Anordnung der Tumorzellen, aber wenn es auch einzelne gut charakterisierte Formen gibt, so stößt doch bei vielen Lungenkrebsen die Zuteilung zu einer bestimmten Gruppe auf die größten Schwierigkeiten. Es liegt dies z. T. daran, daß viele Lungenkrebsse eine sehr starke Zellpolymorphie bei sehr geringem Differenzierungsgrad aufweisen, z. T. aber auch an den zahlreichen Uebergängen von einer Zellform in eine andere innerhalb desselben Tumors.

Lindberg, dem wir eine sehr sorgfältige Studie über den Lungenkrebs verdanken, hat folgende Einteilung vorgenommen:

- Gruppe 1. Krebse mit ganz oder vorwiegend undifferenzierten Zellen.
- Gruppe 2. Krebse mit ganz oder vorwiegend differenzierten Zellen.
 - a) Differenzierung mehr oder weniger weit auf der Linie des Plattenepithels.
 - b) Differenzierung mehr oder weniger weit auf der Linie des Zylinderepithels (Adenokarzinom).
 - c) Adenokankroide.

Ähnlich ist *W. Fischer* vorgegangen, nur daß er bei der ersten Gruppe der undifferenzierten Karzinome eine Teilung in vorwiegend kleinzellige Krebse und in polymorph- und großzellige Krebse vorgenommen hat und die Untergruppe 2c nicht besonders erwähnt.

Eine stärkere Aufteilung hat *R. Huguenin* durchgeführt, der folgende Formen unterscheidet:

- 1. Epithélioma malpighien (dem Plattenepithelkrebs entsprechend).
- 2. Epithélioma paramalpighien (mit großen, polyedrischen Zellen, hie und da mit Parakeratose und mit zentralen Nekrosen in den Strängen).
- 3. Epithélioma cylindrique (mehrschichtiges Zylinderepithel mit Palissadenstellung auf dem bindegewebigen Stroma, manchmal mit Papillen).
- 4. Epithélioma glandulaire (Schläuche und Hohlräume mit kubischem oder zylindrischem Epithel, oft mit Schleimproduktion).
- 5. Epithélioma atypique (unregelmäßige Zellen in Haufen, die manchmal kleine Spalten aufweisen).
- 6. Tumeur à petites cellules (früher als Sarkom oder Lymphosarkom bezeichnet).

Englische und amerikanische Autoren, wie *Barnard*, *Maxwell*, *Karsner und Saphir*, *Olson*, begnügen sich meistens mit 3 Gruppen, indem sie neben dem Plattenepithel- und Zylinderzell- oder Adenokarzinom noch die Gruppe der kleinzelligen Krebse unterscheiden. *D'Aunoy*, *Pearson und Halpert* nennen die letzteren Reservezellenkrebsse.

Gesickter und *Denison* geben folgende Einteilung:

- 1. Bronchiales oder epidermoides Karzinom mit Sitz am Hilus. Auftreten besonders um das 50. Jahr herum.
 - a) Plattenepithelkarzinom.
 - b) Basalzellenkarzinom, kleinzellig.
- 2. Lobuläres oder pneumonisches Karzinom und diffuses Adenokarzinom mit mehr peripherem Sitz, besonders bei unter 45 Jährigen.
 - a) Adenokuboide Form.
 - b) Adenokolumnäre Form.
 - c) Adenomukoide Form.

Ich selbst möchte mich in der Hauptsache der *Lindbergschen* Einteilung anschließen, nur sollte bei den Krebsen mit vorwiegend undifferenzierten Zellen noch eine Unterteilung in klein- und großzellige Formen und in Mischformen stattfinden.

In meinem Material ist die Verteilung, soweit sie sich aus den Protokollen noch einigermaßen sicher feststellen ließ, folgende:

1. Karzinome mit undifferenzierten Zellen . . .	69 = 61%
davon kleinzellige	38
großzellige	19
Mischformen	15
2. Plattenepithelkarzinome	30 = 26,6%
3. Zylinderepithelkarzinome	14 = 12,4%
	113

Die Karzinome mit undifferenzierten Zellen haben oft diagnostische Schwierigkeiten verursacht und wurden lange Zeit für Sarkome gehalten. Es ist dies begreiflich, weil die Tumorzellen oft nur in lockerem Verband liegen und das Stroma manchmal sehr spärlich ist. Die kleinzelligen Formen (Abb. 6) wurden früher mit Lymphosarkomen oder Rundzellensarkomen verwechselt, und es ist namentlich das Verdienst *Barnards*, darauf hingewiesen zu haben, daß die Zellen meistens doch nicht rund, sondern länglich,

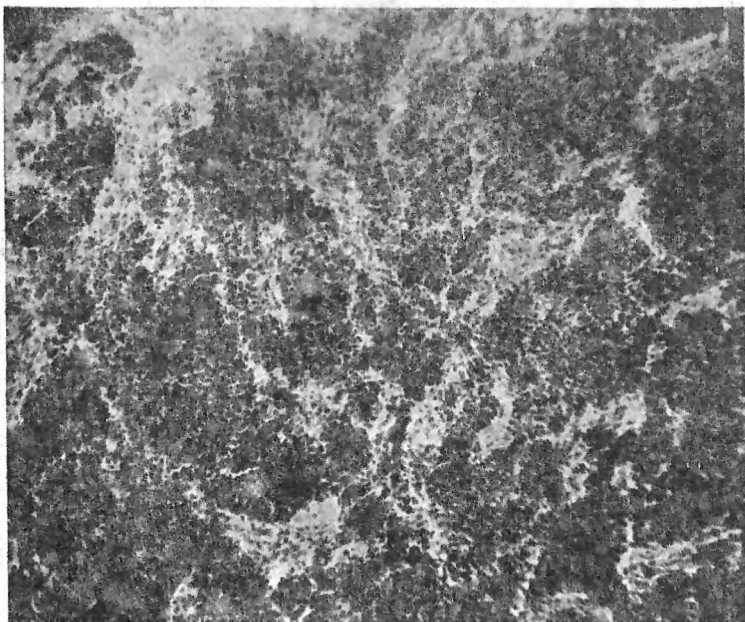


Abb. 6. Kleinzelliges, undifferenziertes Lungenkarzinom. Vergr. 150fach.

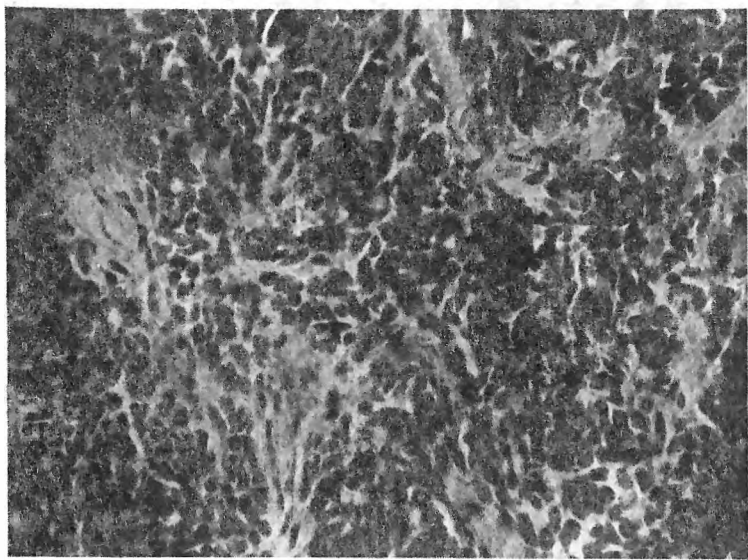


Abb. 7. Kleinzelliges Lungenkarzinom mit länglichen, haferkornähnlichen Zellen (Oat-celled tumour). Vergr. 300fach.

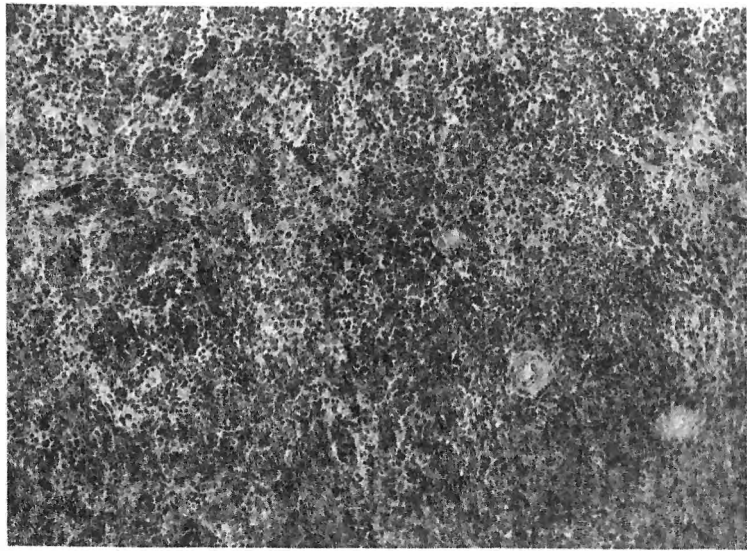


Abb. 8. Kleinzelliges Lungenkarzinom. Metastase in der Milz. Ausfüllung der venösen Sinus mit Tumorzellen. Vergr. 100fach.

namentlich aber haferkornähnlich sind (oat-celled tumours, Abb. 7). Bei den großzelligen Formen (Abb. 9) könnte man manchmal an Endotheliome denken. Wenn man aber solche Geschwülste an zahlreichen Stellen untersucht, so stößt man doch häufig auf Bilder mit zweifellos epithelialer Struktur, wie dies namentlich auch durch die systematischen Untersuchungen *Lindbergs* bestätigt worden ist, der in 36% der undifferenzierten Krebse kleine drüsige Bildungen und in 30% kleine Inseln von Plattenepithel fand. Dazu kommt dann noch der ausgesprochen alveoläre Bau bei vielen dieser Tumoren.

Während die kleinzelligen Formen auf weite Strecken recht eintönig aussehen können, ist das Bild bei den großzelligen Formen oft mannigfaltig, in Größe und Form der Zellen innerhalb desselben Stranges stark wechselnd, sodaß man von Polymorphie sprechen kann. Riesenkerne und mehrkernige Riesenzellen sind nicht selten anzutreffen. Ferner sei noch auf die Mischformen hingewiesen, in welchen klein- und großzellige Teile nebeneinander vorkommen und ineinander übergehen.

Hämatogene Metastasen sind bei den undifferenzierten Karzinomen häufig (in 76,8% dieser Gruppe) und manchmal durch eine eigentümlich diffuse Ausbreitung in den Leberkapillaren und venösen Sinus der Milz (Abb. 8) ausgezeichnet, so daß gewaltige Vergrößerungen dieser Organe entstehen können. Der histologische Bau der Metastasen weicht hie und da vom Typus des primären Tumors ab. So habe ich in den Hirnmetastasen eines undifferenzierten Karzinoms stellenweise Bildung von Hohlräumen mit zahlreichen Papillen angetroffen (Abb. 10).

Bei den *Plattenepithelkrebsen* geht die Differenzierung der Epithelien verschieden weit. Typische Stachelzellen habe ich nur selten gesehen und auch echte Verhornung in stärkerem Ausmaß (Abb. 11) ist nicht sehr häufig (*W. Fischer*), während zentrale Schichtungskugeln mit Parakeratose zu den gewöhnlichen Erscheinungen gehören. In der Peripherie der Stränge herrschen zylindrische, kubische oder polyedrische Zellen vor, im Zentrum neben platten Zellen Riesenzellen mit verklumpten Kernen (Abb. 12). Hämatogene Metastasen finde ich in meinem Material nur in 50% dieser Gruppe. Auch andere Autoren betonen die geringere Neigung zur Metastasierung bei den Plattenepithelkrebsen.

Die *Zylinderzellenkrebsen* (Adenokarzinome) sind durch ausgesprochen drüsige Formationen gekennzeichnet (Abb. 13), wobei das Epithel ein- oder mehrschichtig ist und manchmal auch Papillen überzieht. Freilich kommen nicht selten auch Uebergänge in solide Stränge mit polyedrischen Zellen vor und reine Zylinderzellenkrebsen sind nach meiner Erfahrung eher selten. Als funktionelle Leistung der Tumorzellen ist die mehrfach beobachtete Schleimabsonderung zu bewerten. Bei den Zylinderzellenkrebsen ist die hämatogene Metastasierung häufig (71,4%), wobei freilich auch hier der Bau der Metastasen nicht immer der primären Geschwulst entspricht.

In der seltenen Gruppe der *Adenokankroide*, die in meinem Material nicht vertreten ist, finden sich in demselben Tumor verhornte Plattenepithelstränge und drüsige, manchmal schleimbildende Epithelschläuche.

Was noch das *Wachstum der Karzinome in der Lunge* betrifft, so erfolgt es infiltrativ unter Benützung vorgebildeter Wege. Oft dringen die Krebszellen von einem kleineren Bronchus in die zugehörigen Alveolen vor und füllen dieselben aus, sodaß kleine Herde entstehen, die makroskopisch an azinöse, käsige Pneumonien erinnern. Auch die Cohnschen Porenkanäle in den Alveolarsepten können durchwachsen werden. Beim Zylinderzellenkrebs tapezieren die zylindrischen Zellen oft aufs schönste die Wand der Alveolen aus. Durch Konfluenz kleinerer Herde entstehen dann die Bilder, die makroskopisch Ähnlichkeit mit einer lobären Pneumonie haben können. *Dietrich* hat neuerdings eine diffuse Krebspneumonie mit homogenen Fibrinabscheidungen beschrieben, bei welcher er eine bronchogene Ausschwemmung von Krebszellen aus einer krebigen Zerfallshöhle annimmt. Neben dem Bronchialweg kommt der Lymphweg in Betracht, in welchem ein kontinuierliches Wachstum nach Art des krebigen Lymphgefäßinfarktes (sog. Lymphangitis carcinomatosa) nicht selten zu beobachten ist. Am wenigsten werden die Blutgefäße als direkte Ausbreitungswege benutzt. Daß sowohl Lymph- als Blutgefäße zu dis-

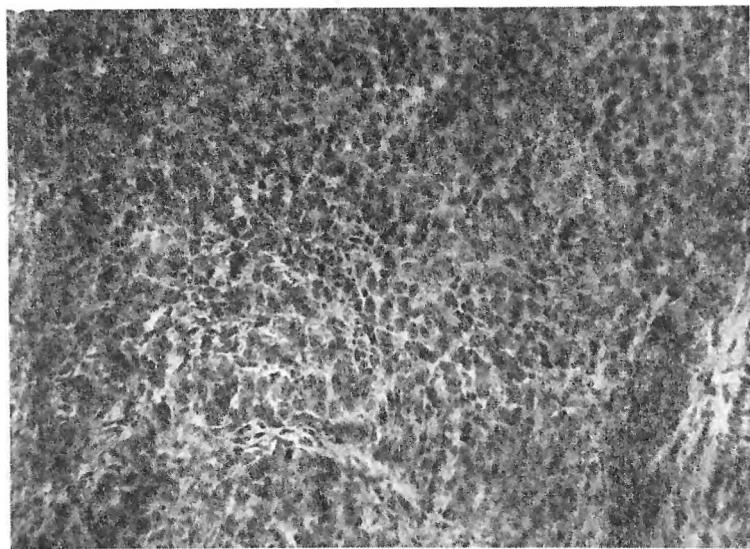


Abb. 9. Großzelliges, undifferenziertes Lungenkarzinom. Vergr. 200fach.

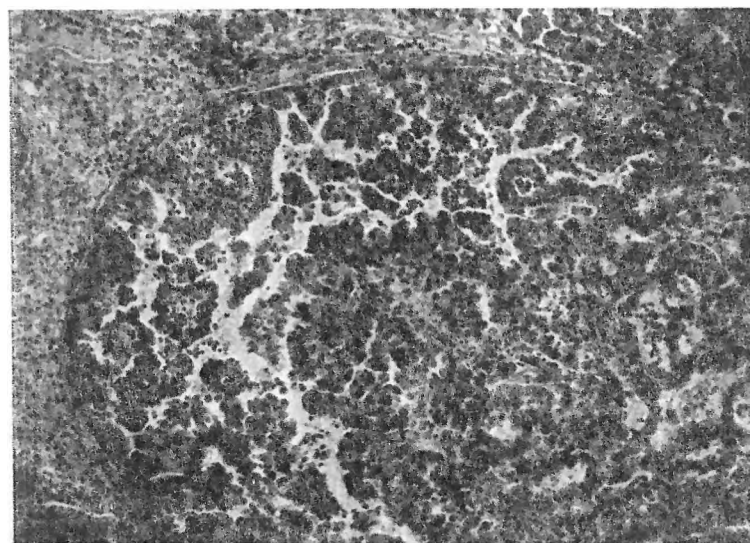


Abb. 10. Metastase eines großzelligen Lungenkarzinoms im Gehirn mit Papillenbildung. Vergr. 100fach.

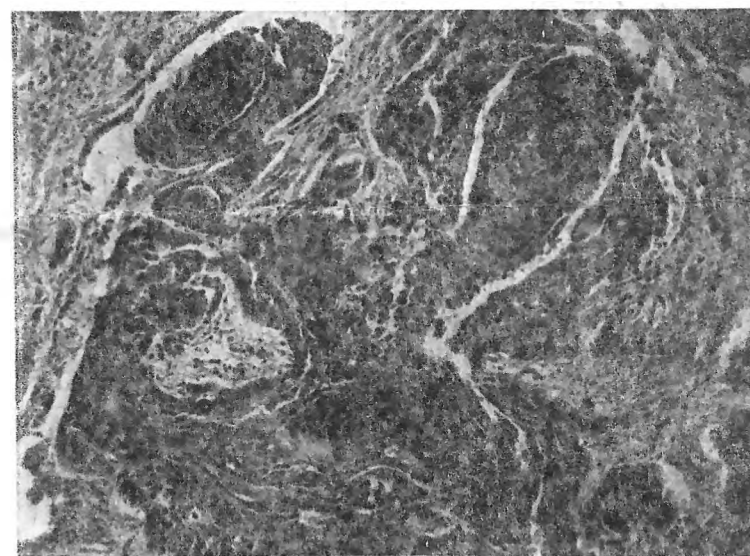


Abb. 11. Plattenepithelkarzinom der Lunge. Vergr. 150fach.

von Karzinom und Sarkom in der Lunge, jedoch mit getrenntem Ausgangspunkt, hat *Scheidegger* beschrieben.

Sehr lebhaft erörtert wird die Frage nach der *Histogenese* des Bronchial- und Lungenkrebses. Drei Ausgangspunkte kommen hier in Betracht: 1. das Oberflächenepithel der Bronchialschleimhaut. 2. Das Epithel der bronchialen Schleimdrüsen. 3. Das Epithel der Lungenalveolen. Einstimmigkeit herrscht wohl darin, daß die große Mehrzahl der Krebse von den Bronchien ausgeht und hier in erster Linie das Oberflächenepithel das Bildungsmaterial liefert. Es gibt Unitarier, welche nur diesen Mutterboden anerkennen und alle Bronchial- und Lungenkrebs vom Bronchialepithel ableiten, so z. B. *Maxwell, Arkin und Wagner, D'Aunoy, Halpert und Pearson*, und zwar sollen nach den letzteren Autoren die Basal- oder Reservezellen die Mutterzellen der Karzinome sein.

Geschickter und *Denison* leiten die epidermoiden Bronchialkarzinome von den Basalzellen der großen Bronchien ab, die lobulären und diffusen Adenokarzinome von den Endästen der Bronchiolen.

Wenn die kleinzelligen, undifferenzierten Karzinome von den Basalzellen des Oberflächenepithels abgeleitet werden, so läßt sich dies einigermaßen mit der Ähnlichkeit in der Form und Größe der Zellen begründen, und z. T. gilt dies auch für die Zylinderepithelkrebs, obschon deren Zellen oft mehr den ausdifferenzierten oberflächlichen Zellen gleichen als den Basalzellen. Die großzelligen undifferenzierten Krebse und die Plattenepithelkrebs haben jedoch kein Vorbild im normalen Bronchialepithel, und so sah man sich gezwungen, für die Erklärung ihrer Genese eine Metaplasie heranzuziehen. Solche Epithelmetaplasien in den Bronchien, wobei geschichtetes Zylinderepithel, Uebergangs- oder Plattenepithel gebildet wird, sind ja häufig beschrieben worden (*Watsuji, Goldzieher, Askanazy, Glaus und Fritzsche, Schmidtman, B. Meyer, Siegmund, Brack, Feyrter, Huguenin*).

Beweisend für den Ursprung der Karzinome vom Bronchialepithel ist jedoch nur der direkte Zusammenhang kleinsten, gleichsam in der Entstehung begriffener Krebse mit dem Oberflächenepithel, wobei gefordert werden muß, daß diese Epithelwucherungen destruktives Tiefenwachstum zeigen, denn nur dann können wir sie als Krebse anerkennen. Um solche Befunde erheben zu können, bedarf es eines besonderen Glücksfalles oder dann so peinlich genauer und mühsamer Untersuchungen, wie sie von *Lindberg* in vorbildlicher Art durchgeführt worden sind. Dieser Forscher hat bei 39 Fällen von Lungenkrebs den Bronchialbaum der erkrankten Lunge und in 12 dieser Fälle auch die Bronchien der nicht krebigen Lunge systematisch untersucht und dabei in 15 Fällen umgewandeltes, nicht normales Bronchialepithel an einer oder mehreren Stellen gefunden.

Dieses umgewandelte Epithel (mehrschichtiges Zylinderepithel, Uebergangs- oder Plattenepithel) kann Zellhyperplasien und manchmal hochgradige Kernatypien aufweisen, so z. B. vergrößerte Nukleolen, Rieskerne und „clumping forms“ wie bei der Bowen'schen Dermatose. Das umgewandelte Epithel, das nach *Lindberg* aus den Basalzellen hervorgeht und in gewissem Grade als krebsverdächtig zu bezeichnen ist, kann in gleicher Ebene in das normale Epithel eingeschaltet sein, es kann aber auch angedeutetes oder ausgesprochenes Tiefenwachstum zeigen. In 7 Fällen von Lungenkrebs war nun umgewandeltes Epithel mit deutlicher Neigung zum Tiefenwachstum vorhanden und in zweien dieser Fälle sichere mikroskopisch kleine z. T. mehrfache Karzinome neben den makroskopischen Karzinomen. In 6 von den 7 Fällen mit Tiefenwachstum gehörte der große Tumor in die Gruppe der Plattenepithelkrebs und nur in einem Fall in die Gruppe der kleinzelligen Krebse. Eines der mikroskopisch kleinen Karzinome zeigte neben Plattenepithel auch drüsige Strukturen mit Schleimbildung (Adenokankroid), alle übrigen dieser Karzinome hielten sich rein auf der Linie des Plattenepithels.

Aus diesen Untersuchungen darf der Schluß gezogen werden, daß wenigstens die Plattenepithelkrebs mit Sicherheit vom Oberflächenepithel der Bronchialschleimhaut ausgehen (*Feyrter*), und daß in fast allen dieser Fälle eine Umwandlung des Epithels der Krebsentwicklung vorausgeht. Man darf also diesen Befund im Sinne einer fakultativen Präkanzerose auffassen. Bei den undifferenzierten Karzinomen hat jedoch *Lindberg* das umgewandelte

kontinuierlicher Verschleppung von Krebszellen auch in der Lunge selbst dienen können, ist selbstverständlich.

Erwähnt sei noch das Vorkommen von *Karzinom-sarkomen* in der Lunge (*Selye, W. Fischer*), wobei das Stromā eines Karzinoms in sarkomatöse Wucherung übergeht. Gleichzeitiges Vorkommen

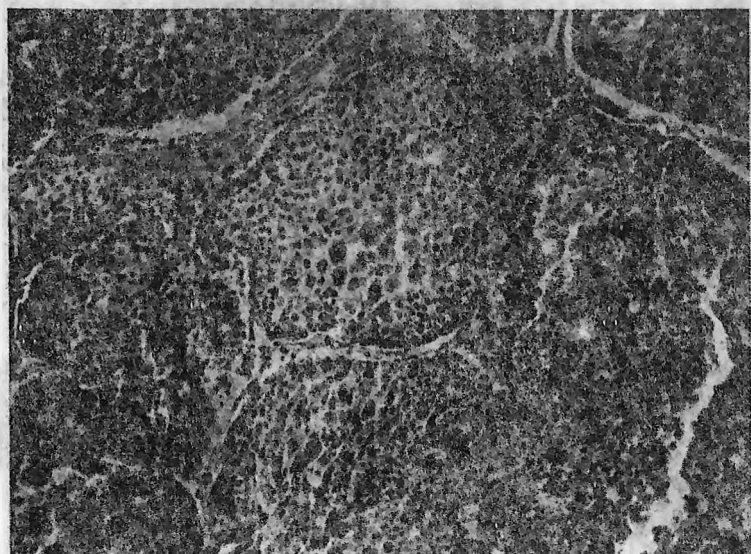


Abb. 12. Plattenepithelkrebs der Lunge mit geringer Differenzierung. Epithelioma paramepithelien. Vergr. 150fach.

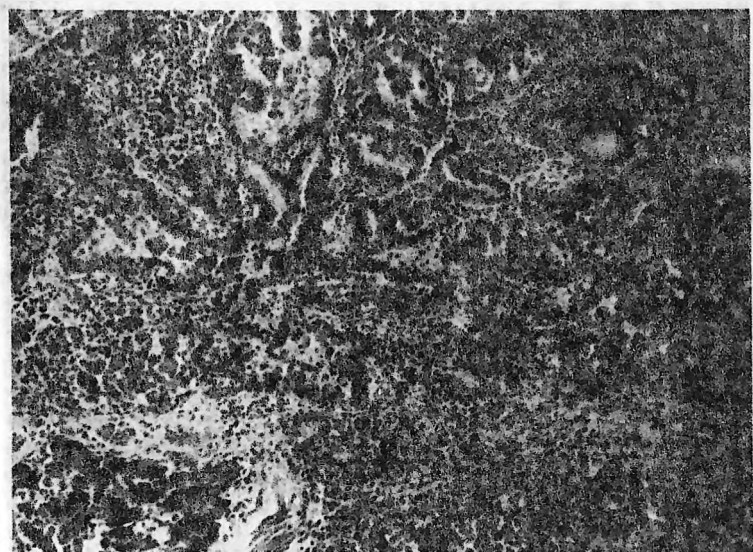


Abb. 13. Zylinderzellenkarzinom der Lunge. Vergr. 150fach.

Epithel nur ausnahmsweise und bei den Zylinderzellenkrebsen nie angetroffen. Da aber neben einem kleinzelligen Krebs auch einmal Tiefenwachstum des Epithels nachgewiesen wurde, darf es als wahrscheinlich bezeichnet werden, daß auch diese Form aus dem Oberflächenepithel hervorgeht.

Was den Ausgang der Krebse von den Schleimdrüsen der Bronchien betrifft, so hat *Langhans* zuerst einen solchen Fall beschrieben, bei welchem die Neubildung auf die Trachea und die großen Bronchien beschränkt war und bei welchem er den Krebs von den Drüsen ableitet. *Lindberg* fand in den Ausführungsgängen der Schleimdrüsen zwar wiederholt umgewandeltes, z. T. sogar krebsverdächtiges Epithel, aber niemals Tiefenwachstum, und auch *W. Fischer* hat keine sicheren Vorstadien des Krebses in den Drüsen gefunden, sodaß also eine Bestätigung des *Langhans*schen Befundes in der neueren Literatur fehlt.

Die Entstehung eines Krebses aus dem Alveolarepithel kommt am meisten bei den großzelligen undifferenzierten Karzinomen und bei den Zylinderzellenkrebsen in Frage. Bei den ersteren ist die Ähnlichkeit der Tumorzellen mit desquamierten Alveolarepithelien oft verblüffend, sodaß in den Randteilen einer solchen Geschwulst die Abgrenzung manchmal auf Schwierigkeiten stößt. Bei den Zylinderzellenkrebsen muß man bedenken, daß auch das Alveolarepithel kubische oder zylindrische Form annehmen kann, z. B. in atelektatischen Lungenbezirken. *Lindberg* äußert sich dahin, daß es „in Zweifelsfällen fast unmöglich zu entscheiden sei, ob ein Tumor von dem Alveolarepithel selbst oder von dem Epithel eines Bronchiolus ausgegangen ist.“ Auch *Skorpil*, der einen gut abgegrenzten Lungenkrebs beschreibt, muß zugeben, daß er viel-

leicht von einem Bronchiolus respiratorius ausgegangen ist. *Weißmann* hingegen nimmt mit großer Bestimmtheit einen Ausgang gewisser diffuser Zylinderzellkrebs vom Alveolarepithel an. Ein Beweis, daß Lungenkrebs aus dem Alveolarepithel hervorgeht, ist freilich m. E. bis jetzt noch nicht erbracht, ich möchte aber mit andern Autoren (z. B. *Sweeney*) die Möglichkeit eines solchen Ausgangspunktes nicht leugnen.

Gibt es auch gutartige Neubildungen als Vorstufe des Lungenkrebses? Von *Geipel*, *Hamperl*, *Heim*, *Ausbüttel* sind neuerdings gutartige Bronchialgeschwülste beschrieben worden, die zwar infiltrierend und den Knorpel destruierend wachsen, aber abgekapselt bleiben und nach ihrem ganzen Verhalten den Karzinoiden des Dünndarms und des Wurmfortsatzes gleichzustellen sind. Histologisch bestehen sie aus zylindrischen Palissadenzellen und polydrischen Zellen, enthalten manchmal Schleim, und ihr Stroma kann nach Art der Zylindrome, ähnlich wie in gewissen Speicheldrüsengeschwülsten gebaut sein. Sie treten hauptsächlich zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr auf, können polypös sein und durch Stenose des Bronchiallumens zu Bronchiektasien führen. Nach *Hamperl* sind solche Geschwülste früher zu Unrecht öfters zu den echten Krebsen gezählt worden, eine maligne Entartung soll höchst selten sein, sodaß sie also trotz ihres krebsähnlichen Baues eine besondere Stellung beanspruchen dürfen. Eine gewisse Ähnlichkeit mit diesen Tumoren dürfte auch die von *v. Meyenburg* in der Trachea beobachtete Basalzellengeschwulst haben, in der es allerdings auch noch zur Ausbildung von Pflaster- und zylindrischem Flimmerepithel gekommen war.

Etwas anders sollen sich gewisse bronchiale Mischtumoren verhalten, wie sie von *Womack und Graham* und *Verschueren* beschrieben worden sind. Diese Tumoren gleichen bis zu einem gewissen Grade den Mischtumoren der Speicheldrüsen, indem sie epitheliale Bestandteile wie auch Mesenchym (Knorpel, Knochen, Fettzellen), ja sogar glatte Muskulatur enthalten können. *Verschueren* hat auch kollagene Kugeln mit radiärer Anordnung der anstoßenden Epithelien sowie Schichtungskugeln analog den Hassallschen Körperchen des Thymus beobachtet. Er betont die Ähnlichkeit mit Zylindromen und meint, daß solche Mischgeschwülste nicht bloß in der Umgebung der Mundhöhle, sondern auch in der Trachea und in den Bronchien vorkommen können. Sie zeichnen sich durch langsames, vorwiegend endobronchiales Wachstum aus, können aber durch stärkere Epithelwucherung bösartig werden und machen dann lympho- und hämatogene Metastasen, die allerdings erst spät auftreten. Hier wäre also der Bronchialkrebs auf dem Boden einer Mißbildung entstanden.

Noch eine weitere Form von gutartiger Vorstufe des Lungenkrebses ist beschrieben worden. Es sind dies *multiple Adenome des Lungengewebes* (*Helly, Loecklein, Oberndorfer*) mit kubischem Epithel und kleinen Papillen in den Alveolen. Uebergänge zum Zylinderzellenkrebs scheinen hier möglich zu sein (*Kretschmer*). Interessant ist die Ähnlichkeit gewisser menschlicher Lungenkrebs mit adenomatösen und krebsigen Wucherungen in der Lunge der Schafe bei Jaagziekte und Strongylusinfektion (*Aynaud, Peyron und Falchetti, Bonne*). Die Jaagziekte ist eine hauptsächlich in Südafrika vorkommende, wahrscheinlich auf einem Virus beruhende Infektionskrankheit der Schafe. Ferner erinnere ich hier an die krebsähnlichen Wucherungen in den Lungen von Meeresschweinchen bei Avitaminose (*Stiner*).

Multizentrische Krebsentstehung ist auch in einer angeborenen Zystenlunge beschrieben worden (*Schäfer*), ferner hat *Schwytter* Fälle von Lungenkrebs auf dem Boden von Gewebsmißbildungen (kongenitalen Bronchiektasien, Plattenepithelzysten) mitgeteilt.

Aus den angeführten Tatsachen ergibt sich, daß zwar in einigen Fällen der Lungenkrebs aus einer Hamartie oder einem gutartigen Tumor hervorgeht, daß aber weitaus häufiger eine direkte Entstehung aus dem Bronchialepithel angenommen werden muß, wobei dieses allerdings, wenigstens bei den Plattenepithelkrebsen, zunächst eine Metaplasie erfährt. Wesentlich seltener wird der Ursprung des Krebses in den Schleimdrüsen der größeren Bronchien oder im Alveolarepithel zu suchen sein.

Aetiologie

Von großem praktischen und wissenschaftlichen Interesse ist natürlich die Frage nach der Aetiologie des Lungenkrebses. Wie bei

den übrigen Krebsen haben wir hier endogene und exogene Faktoren zu unterscheiden. Ueber *Vererbung* ist beim menschlichen Lungenkrebs bisher nichts Sicheres bekannt. Einzig Fälle bei Geschwistern, wie sie von *Dreyfus, Smokvina und Sučić* beschrieben worden sind, weisen auf die Möglichkeit einer erblichen Veranlagung hin. Hingegen wissen wir, daß beim Lungenkrebs der Mäuse erbliche Faktoren eine große Rolle spielen (*Bittner, Lynch*), indem in gewissen rein gezüchteten Mäusestämmen Lungentumoren (Adenome und Karzinome) immer in einem gewissen Prozentsatz auftreten. Durch äußere Schädlichkeiten, auf die wir zurückkommen werden, können solche erbliche Anlagen in verstärktem Maße zur Auswirkung gebracht werden. Daß gewisse Lungenkrebs auf dem Boden von Gewebsmißbildungen entstehen, wurde schon oben erwähnt.

Wichtiger, auch in prophylaktischer Hinsicht, sind die exogenen Faktoren, die ganz allgemein als *schädliche Reize* auf das Bronchialepithel, vielleicht auch auf das Lungengewebe wirken. Diese Reize können sehr mannigfaltiger Natur sein, und viele, die angeschuldigt worden sind, werden zunächst eine akute oder chronische Entzündung verursachen, wobei die oben beschriebene Metaplasie des Epithels als Vorstufe des Krebses eine Rolle spielen kann. Aktinische, mechanische, chemische und infektiöse Reize kommen hier in Betracht, wobei auch Kombinationen, z. B. mechanischer und chemischer Reize, möglich sind.

Beginnen wir mit den *aktinischen Reizen*, so wird namentlich der Lungenkrebs gewisser Bergwerksarbeiter als typisches Beispiel eines exogenen und zugleich beruflichen Karzinoms betrachtet. Der Schneeberger Lungenkrebs, früher als Rundzellensarkom gedeutet, heutzutage jedoch als kleinzelliges Karzinom anerkannt (*Rostowski, Saupe und Schmorl*), wurde ursprünglich auf die Inhalation von Arsen- und Metallstaub (Nickel, Kobalt, Wismuth) zurückgeführt, bis schließlich ein hoher Gehalt an Radiumemanation in der Grubenluft festgestellt und für die Krebsentstehung verantwortlich gemacht wurde. Gestützt wurde diese Annahme durch die Tatsache, daß auch in Joachimsthal in Böhmen, wo Radium aus der Uranpechblende gewonnen wird, der Lungenkrebs der Grubenarbeiter sehr häufig ist (*Sihl, Beutel und Woldrich Ziel*). Neuerdings hat freilich *Brandt* mitgeteilt, daß der Emanationsgehalt der Grubenluft in den Schneeberger Werken sehr verschieden und nicht immer besonders hoch ist, sodaß vielleicht doch neben dem Radium noch andere Faktoren (z. B. Arsenstaub) in Betracht kommen. Bemerkenswert ist jedenfalls, daß von 28 in den Gruben gehaltenen Mäusen 7 Geschwülste aufwiesen, davon allerdings nur 2 Bronchialtumoren (papilläre Adenome).

Röntgenbestrahlung scheint beim Menschen noch nie Lungenkrebs verursacht zu haben, während beim Kaninchen krebsähnliche Epithelwucherungen mit autonomem Wachstum nach Bestrahlung auftreten können (*Lüdin und Werthemann*).

Eine *traumatische* Entstehung kommt beim Lungenkrebs höchstens dann in Frage, wenn sich nach Quetschungen, Zerreißen oder Schußverletzungen der Lunge nach einem längeren Intervall ein sogenannter Narbenkrebs entwickelt, wofür aber bisher nur sehr wenige Fälle herangezogen werden können (siehe bei *Vonend*). *Kalbfleisch* hat neuerdings einen Fall von Lungenkrebs beschrieben, der nach einer fast 26 Jahre langen Latenzzeit in der Narbe einer alten Schußverletzung auftrat.

Unter den *mechanischen* und zugleich *chemischen* Faktoren ist natürlich die Inhalation von Staub ins Auge zu fassen, wobei nicht jede Staubart in gleicher Weise schädlich sein muß. Da wir vor allem die verhängnisvolle Wirkung des Quarzstaubes auf die Lungen kennen, so ist die Frage aufgeworfen worden, ob die *Silikose* dem Lungenkrebs den Weg bereite, was von *Klotz* bejaht wird. Auch von *Kennaway* wird angegeben, daß bei Metallschleifern der Lungenkrebs doppelt so häufig wie bei andern Berufen auftritt. Die meisten Forscher aber kommen zu dem Ergebnis, daß die Silikose keine besondere Häufigkeit des Lungenkrebses zur Folge habe (*Berblinger, Wätjen, Olson, Vorwald und Karr, W. Fischer*). In meinem Material habe ich auch keinen solchen Zusammenhang finden können, denn nur in einem einzigen Fall von Lungenkrebs (*S. 110, 1936*) war eine mäßige Silikose vorhanden. Etwas anders erscheint die Sachlage bei der *Asbestose*, die nach *Nordmann* in einem hohen Prozentsatz zu Lungenkrebs führt (bei 12 bis 20%

der Asbestarbeiter). Es handelt sich hier fast ausschließlich um Plattenepithelkrebs, die auch bei Mäusen nach mehrwöchiger Bestäubung in auffallender Häufigkeit und zwar multizentrisch auftreten (*Nordmann und Sorge*). Neben der mechanischen Wirkung der Asbestnadeln soll nach *Linzbach und Wedler* auch noch eine chemische Schädigung durch Kieselsäure im Spiele sein, was jedoch nach den Erfahrungen bei der Silikose wenig wahrscheinlich ist. Von *Dreyfus* ist Lungenkrebs bei 2 Geschwistern nach langjähriger Inhalation von eisenoxydhaltigem Staub beschrieben worden, jedoch liegen bisher keine anderen Mitteilungen über Lungenkrebs bei Siderose vor.

Von andern chemischen Faktoren darf auch der *Chromatstaub* mit dem Lungenkrebs in Beziehung gebracht werden, indem von *Alwens, Bauke und Jonas* und von *Pfeil* eine ganz besondere Häufigkeit des Lungenkarzinoms bei Arbeitern in Chromatfabriken festgestellt wurde.

In Japan wurde bei Arbeitern in Generatorgasfabriken ebenfalls eine Häufung der Lungenkrebs beobachtet (*Kuroda, Kawahata*), wobei auf den hohen Teergehalt der *Generatorgase* hingewiesen wird.

Bei den bekannten krebs erzeugenden Wirkungen des *Teers* ist es begreiflich, wenn dieser Substanz auch beim Lungenkrebs besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Ist es doch im Tierexperiment aufgefallen, daß bei Mäusen nach Teerbepinselung der Haut öfters auch Lungenkrebs auftreten (*Möller, Murphy und Sturm, Lynch, Schabad, Samsonow*), wobei in gewissen Mäusestämmen mit besonderer Veranlagung zu Lungentumoren die Zahl der Lungenkrebs sich ungeheuer steigern läßt. Beim Menschen ist ein analoger Fall von *Müllschitzky* bei einem Teerarbeiter beschrieben worden, der vor 15 Jahren einen Krebs am Skrotum, 2 Jahre später einen Krebs am Penis, dann Keratome am Gesicht und Handgelenk und einen Krebs an der Ohrmuschel bekam und schließlich an einem primären Bronchialkrebs starb. Transport der Teersubstanzen auf dem Blutweg und Ausscheidung durch die Lungen gibt hier am ehesten die Erklärung für die Lokalisation des Krebses im Respirationstraktus. Denn auch die intravenöse Injektion karzinogener Kohlenwasserstoffe hat bei der Maus Lungentumoren zur Folge (*Andervont, Shimkin*).

Für den menschlichen Lungenkrebs kommt nun aber viel mehr die direkte Schädigung durch eingeatmete Teerpartikel in Betracht, wobei die Teerung der Straßen angeschuldigt worden ist. *Probst* hat jedoch gezeigt, daß in Zürich die Vermehrung der Lungenkrebs schon vor der Straßenteerung eingesetzt hat. In Dänemark konnten *Husted und Büllmann* auch keinen Zusammenhang mit der Straßenteerung nachweisen, ferner ist die Zunahme des Lungenkrebses auch in Ländern festgestellt, wo die Straßenteerung nur in sehr geringem Maße durchgeführt ist, z. B. in Rußland. Nach experimenteller Einatmung von Straßenstaub hat *Campbell* bei Mäusen Lungenkrebs beobachtet und zwar in einem höheren Prozentsatz bei teerhaltigem Staub als bei von Teer gereinigtem Staub. Intratracheale und intrapulmonale Injektion von Dibenzanthracen und anderen karzinogenen Stoffen hatte teils positive (*Shimkin, Andervont*), teils negative Resultate (*Sannicé, Oberling und Guérin, Valade*). Demnach kann also dem Teer nicht mit Sicherheit eine Rolle bei der Entstehung des Lungenkrebses zugeschrieben werden, obschon es möglich ist, daß er in Kombination mit andern Faktoren doch wirksam ist.

Auf der gleichen Linie dürfte der Einfluß des *Rauchens* liegen, seitdem *Schürch und Winterstein* und *Roffo* die Krebserzeugung durch Tabaktee in der Haut gelungen ist. Einige Autoren wie *Lickint, Arkin und Wagner, Fleckseder, Syrek, Thys und F. H. Müller* betonen die Schädlichkeit des Rauchens, namentlich des Inhalierens des Zigarettenrauches, und *Müller* fand unter 86 Männern mit Lungenkrebs 56 starke bis extreme Raucher und nur 3 Nichtraucher. Die auffallende Bevorzugung des männlichen Geschlechts wird mit diesem Faktor erklärt, wozu aber zu bemerken ist, daß trotz des zunehmenden Rauchens der Frauen eine Verschiebung im Verhältnis der Geschlechter bisher nicht eingetreten ist. *Mertens* erhielt bei Mäusen, die lange Zeit der Einatmung von Tabakrauch ausgesetzt waren, zwar Epithelmetaplasie der Trachea und Bronchien und Zerstörung der Schleimhaut mit Eiterung, aber keinen Lungenkrebs, sodaß also die ätiologische

über Multiplizität von Geschwülsten gibt 27.2% primär multiple Tumoren auf 966 Tumorsektionen an, sodaß also unsere Zahl beim Lungenkrebs nicht sehr erheblich davon abweicht und jedenfalls zeigt, daß auch bei dieser Krebsform eine besondere Disposition zur Geschwulstbildung im Sinne der Bartelschen Tumorrassen ätiologisch mitwirken kann.

Alwens, Baake und Jonas: Münch. med. Wschr. 1936, 12. — Ander-vont: Publ. Health Rep. (Am.) 52 (1937), 53 (1938). — Arkin und Wagner: J. amer. med. Assoc. 196, 8 (1936). — Askanazy: Korresp.bl. Schweizer Aerzte 1919, 15. — D'Aunoy, Pearson und Halpert: Amer. J. Path. 15 (1939). — Ausbüttel: Frankf. Z. Path. 53 (1939). — Aynaud, Peyron et Falchetti: C. r. Acad. Sci. T. 195 (1932). — Barnard: J. Path. a. Bacter. 29 (1926). — Barron: Arch. Surg. (Am.) 4 (1922). — Basch: Münch. med. Wschr. 1927, 5. — Beardsley: Canad. med. Assoc. J. 29 (1933). Zit. nach Geschickter und Denison. — Berblinger: Med. Klin. 1931, 37; Klin. Wschr. 1925, 19. — Beutel und Woldrich: Z. Krebsforsch. 34 (1931). — Bittner: Publ. Health Rep. (Am.) 53 (1938). — Bonne: 7. Bosscha-Tagung. Bandoeng 1938; Amer. J. Canc. 35 (1939). — Brack: Virchows Arch. 259 (1926). — Brandt: Z. Krebsforsch. 47 (1933). — v. Braunbehrens: Hat der primäre Lungenkrebs in München zugenommen? Diss. München 1928. — Breckwoldt: Z. Krebsforsch. 23 (1926). — Briese: Frankf. Z. Path. 23 (1920). — Cain et Faquet: Ann. Anat. pathol. 16 (1940). — Campbell: Brit. med. J. 1940, 4130, 336; Brit. J. exper. Path. 15 (1934), 18 (1937). — Chiari: Prag. med. Wschr. 1883, 51. — Chiray, Albot et Jame: Presse méd. 1933, 53. — Derischano: Z. Krebsforsch. 26 (1928). — Dietrich: Z. Krebsforsch. 51 (1941). — Döhnert: Z. Krebsforsch. 47 (1933). — Dosquet: Virchows Arch. 234 (1921). — Dreyfus: Z. klin. Med. 130 (1936). — Dreßler und Weigl: Schweiz. med. Wschr. 1939, 34. — Egli: Korresp.bl. Schweiz. Aerzte 1914, 15. — Feyrter: Wien. klin. Wschr. 1927, 20. — Fischer, W.: Acta d. internat. Ver. f. Krebsbekpf. 3 (1938); Die Gewächse der Lunge und des Brustfells. Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist. von Henke-Lubarsch Bd. III, 3. Teil (1931). — Fischer-Wasels: Frankf. Z. Path. 49 (1936). — Fleckseder: Münch. med. Wschr. 1936 39. — Franow: Ueber die Zunahme des primären Lungencarcinoms. Diss. Würzburg 1937. — Fried: Arch. int. Med. (Am.) 40 (1927); Arch. Path. (Am.) 8 1929. — Friedländer: Feschr. Med. 1885. — Friedrich: Virchows Arch. 304 (1939). — Frommel: Rev. méd. Suisse rom. 53e année 1933. — Geipel: Frankf. Z. Path. 42 (1931). — Geschickter und Denison: Amer. J. Canc. 22 (1934). — Glauz und Fritzsche: Korresp.bl. Schweiz. Aerzte 1919, 3. — v. Glinski: Dtsch. Arch. klin. Med. 185 (1939). — Goldzieher: Zbl. Path. 29 (1918). — Graber: Beitrag zur Histopathologie des primären Lungenkrebses. Diss. München 1938. — Guszich: Bruns' Beitr. 165 (1937). — Haaddad: Contribution à l'étude statistique des cancers, spécialement des cancers broncho-pulmonaires. Thèse de Genève 1927. — Hamperl: Virchows Arch. 300 (1937). — Harbitz: Norsk Mag. Laegevidensk. Dez. 1937. — Hedinger: Schweiz. med. Wschr. 1923, 7. — Heim: Verh. dtsch. path. Ges. 22. Tg. 1927. — Helly: Z. Heilk. 28 (1907). — Horn: Virchows Arch. 189 (1907). — Hsieh, Wang und Chang: Chin. med. J. 58 (1940). — Huguenin: Ann. Anat. path. 6 (1929); Le cancer primitif du poulmon. Paris 1928. — Husted und Büllmann: Acta path. et microbiol. scand. (Dän.) 14 (1937). — Jimenez und Castillo: Die Metastasen bei den Bronchialcarcinomen. Arch. Med. int. 5 (1939) (spanisch). Ref. Z. Krebsforsch. 51, 309 (1941). — de Josselin de Jong: Nödd. Tsch. Geneesk. 72, 32 (1929); 79, 4 (1935). — Junghanns: Z. Krebsforsch. 28 (1929). — Kalbfleisch: Frankf. Z. Path. 55 (1941). — Karsner und Saphir: Amer. J. Path. 6 (1930). — Kawahata: Gann. (Jap. Z. Krebsforsch.) 32 (1938). — Kennaway, N. M., and Kennaway, E. L.: J. Hyg. (Brit.) 36 (1936). — Kikuth: Virchows Arch. 255 (1925). — Kirch: Zbl. Path. 28 (1917). — Klotz: Amer. J. Canc. res. 35 (1939). — Kraft: Z. Krebsforsch. 41 (1934). — Kreglinger: Frankf. Z. Path. 12 (1913). — Kretschmer: Ueber das primäre Bronchial- und Lungencarcinom. Diss. Leipzig 1904. — Kuroda und Kawahata: Z. Krebsforsch. 45 (1937). — Langhans: Virchows Arch. 53 (1871). — Lefort, Béghin et Decoulx: Ann. Anat. path. 15 (1938). — Lichtheim: Dtsch. med. Wschr. 1902, 24 u. 25. — Lichty, Wright und Baumgartner: J. amer. med. Assoc. 87, 3 (1926). — Lickint: Münch. med. Wschr. 1935, 31. — Lindberg: Arb. path. Inst. Helsingfors (D.) 8 (1935); 9 (1935/36). — Linzbach und Wedler: Virchows Arch. 307 (1941). — Löhlein: Verh. dtsch. path. Ges. 12. Tg. 1908. — Lüdin und Werthemann: Strahlenther. 33 (1930). — Lummerich: Z. Krebsforsch. 44 (1936). — Lynch: Amer. J. Canc. 31 (1937); Amer. J. clin. Path. 6 (1936). — Macklin, M., and C.: Arch. Path. (Am.) 30 (1940). — Marchesani: Frankf. Z. Path. 30 (1924). — Maresch: Wien. med. Wschr. 1933, 41. — Maxwell: J. Path. a. Bacter. 33 (1930). — v. Meyenburg: Zbl. Path. 30 (1920). — Merkel: Ueber das primäre Bronchialcarcinom. Diss. Leipzig 1936. — Mertens: Z. Krebsforsch. 32 (1930); 51 (1941). — Meyer, B.: Frankf. Z. Path. 27 (1922). — Minkowski: Schweiz. Arch. Neur. 47 (1941). — Möller: Acta path. et microbiol. scand. (Dän.) 1 (1924). — Müller, F. H.: Z. Krebsforsch. 49 (1939). — Müllschitzky: Derm. Wschr. 1939, II. — Münger: Die Häufigkeit des primären Lungenkrebses. Diss. Bern 1931. — Murphy and Sturm: J. exper. Med. (Am.) 42 (1925). — Nordmann: Z. Krebsforsch. 47 (1938). — Nordmann und Sorge: Z. Krebsforsch. 51 (1941). — Nuki: Transact. Soc. Path. jap. 30 (1940). — Oberndorfer: Virchows Arch. 275 (1930); Acta d. internat. Vergg. f. Krebsbekämpf. 3 (1938). — Olson: Amer. J. Path. 11 (1935). — Palacio y Mazzei: Tumores primitivos malignos bronco-pulmonares. Buenos Aires 1940. — Parade und Paschke: Med. Klin. 1934, 32. — Peery: Arch. Path. (Am.) 29 (1940). — Peters: Z. Krebsforsch. 37 (1932). — Pfeil: Dtsch. med. Wschr. 1935, 30. — Pülgersdorfer: Klin. Wschr. 1940, 19. — Pohl: Z. Krebsforsch. 50 (1940). —

Probst: Z. Krebsforsch. 25 (1927). — Pulaski: Schweiz. med. Wschr. 1932 18. — Rabinowitsch: Ueber die Zunahme von primärem Lungen- und Bronchialkarzinom. Diss. Zürich 1927. — Reiche: Zbl. Path. 4, 1 (1893). — Reichmann: Cancers latents du poulmon avec manifestation nerveuse Thèse Genève 1923. — Renner: Beitr. Klin. Tbk. 85 (1934). — Ribbert: Münch. med. Wschr. 1894, 17. — Roffo: Bol. Inst. Med. exper. Cancer B-Air. 16 (1939). — Rosahn: Arch. Path. (Am.) 29 (1940). — Rostotski: Z. Krebsforsch. 25 (1927). — Rostotski, Saupe und Schmorl: Z. Krebsforsch. 23 (1926). — Roussy et Huguenin: Arch. méd.-chir. Appar. respirat. 6 (1931). — Sachs: Schweiz. med. Wschr. 1924, 50. — Samssonow: Z. Krebsforsch. 49 (1939). — Sanné, Oberling et Guérin: C. r. Soc. Biol. Par. 120 (1935). — Schabud: C. r. Soc. Biol. Par. 99 (1928). — Schäfer: Frankf. Z. Path. 53 (1939). — Scheidegger: Ziegler's Beitr. 104 (1940). — Schmidtman: Virchows Arch. 228 (1920); Klin. Wschr. 1930, 45. — Schönherr: Z. Krebsforsch. 27 (1928). — Schreiber: Die Häufigkeit der Krebserkrankungen in Frankfurt a. M. in den Jahren 1906—1935 mit besonderer Berücksichtigung des primären Lungenkrebses. Diss. Frankfurt 1936. — Schulemann: Das Karzinom vom Standpunkt des Gewerbetoxikologen. Chemie und Krebs. Berlin 1940. — Schulze: Häufigkeit und Ursache der primären Lungenkarzinome. Diss. Würzburg 1937. — Schürch und Winterstein: Z. Krebsforsch. 42 (1935). — Schwyter: Frankf. Z. Path. 36 (1928). — Seele: Das primäre Lungenkarzinom. Diss. Berlin 1936. — Selye: Med. Klin. 1928, 31. — Seyfarth: Dtsch. med. Wschr. 1924, 44. — Shimkin: Amer. J. Canc. 35 (1939); Arch. Path. (Am.) 29 (1940). — Siegmund: Virchows Arch. 236 (1922). — Siegrist et Cramer: Ann. Ocul. (Fr.) 170 (1933). — Sikk: Z. Krebsforsch. 32 (1930). — Simmroß: Virchows Arch. 285 (1932). — Sitsen: Z. Krebsforsch. 36 (1932); 42 (1935). — Skorpil: Frankf. Z. Path. 55 (1941). — Smokvina und Sucic: Radiol. Glasnik. 1939, 2. Ref. Z. Krebsforsch. 50, S. 3 (1940). — Stachelin: Klin. Wschr. 1925, 39. — Stahr: Mschr. Krebsbekpf. 5 (1937). — Stiner: Mitt. Lebmittelunters. Eidg. Gesdhamt, Bern 19 u. 20 (1928 u. 1929). — Suzuki: Gann. (Jap. Z. Krebsforsch.) 27 (1933). — Sweany: Arch. Path. (Am.) 19 (1935). — Syrek: Z. Krebsforsch. 36 (1932). — Thys: Rev. belge Sci. méd. 7 (1935). — Uthmöller: Die Zunahme der primären Lungenkrebses. Diss. Kiel 1936. — Vaandrager: Het primair boosaardig longgezwel in Nederland. Diss. Utrecht 1932. — Valade: Bull. Assoc. franç. Etude Canc. 26 (1937). — Verschueren: Ann. Anat. path. 16 (1940). — Vonend: Das primäre Lungenkarzinom und seine Aetiologie. Diss. Erlangen 1940. — Vorwald und Karr: Amer. J. Path. 14 (1938). — de Vries: Nödd. Tsch. Geneesk. 70 (1926). — Wahl: Z. Krebsforsch. 25 (1927). — Wätjen: Med. Klin. 1940, 13. — Watsui: Z. Krebsforsch. 1 (1904). — Weigl: Helvet. med. Acta 7 (1940). — Weißmann: Frankf. Z. Path. 47 (1934). — Weller: Arch. Path. (Am.) 7 (1929). — Wells: J. amer. med. Assoc. 88 (1927). — Wolf: Feschr. Med. 13 (1895). — Womack and Graham: Arch. Path. (Am.) 26 (1938). — v. Zalka: Z. Krebsforsch. 26 (1928); — Acta internat. Vergg. f. Krebsbekpf. 3 (1938). — Ziel: Med. Klin. 1930, 17.

Aus der medizinischen Universitätsklinik Basel
Vorsteher: Prof. Dr. R. Stachelin

Die Klinik des Bronchial- und Lungenkrebses

Von Rudolf Stachelin

Als ich den Auftrag übernahm, über die Klinik des primären Lungenkrebses zu sprechen, war ich mir bewußt, daß ich Ihnen über Symptome und Verlauf der Krankheit nicht viel sagen kann, was nicht schon in den Lehrbüchern steht. Sie werden das auch nicht von mir erwarten. Was Sie von mir verlangen, ist, daß ich Ihnen an Hand eines größeren, selbst beobachteten Materiales etwas über das durchschnittliche Krankheitsbild und über seine Abweichungen sage; daß ich Ihnen instruktive Röntgenbilder sicherer Fälle zeige und daß ich meine Erfahrungen über die diagnostischen Möglichkeiten und deren anzustrebende Verbesserung mitteile.

Ich habe deshalb mit Hilfe von Herrn Dr. Karl Ludwig die Krankengeschichten der sicheren Fälle unserer Klinik statistisch ausgewertet. Die Fälle von 1900—1914 wurden schon in der Dissertation von Azriel Dynkin (1), die von 1915—1923 in der Dissertation von Israel Sachs (2) verwertet. Dynkin konnte 17 Fälle der Klinik, Sachs 35 verwerten, und seit 1924 sind bis jetzt noch 115 Fälle hinzugekommen. Um wirklich nur sichere Fälle zugrunde zu legen, haben wir nur die Fälle berücksichtigt, in denen die Diagnose durch die Sektion oder (in einem Fall) nur durch den histologischen Nachweis im Lungenpunktat gestellt oder bestätigt wurde. Unsere neuen 115 Fälle bestätigen im wesentlichen die am früheren Material gewonnenen Erfahrungen, zeigen aber darüber hinaus doch noch manches Lehrreiche. Das Material ist im Verhältnis zu den meisten Statistiken der Literatur ziemlich groß. Ich konnte deshalb alle nicht autoptisch verifizierten Fälle

Bedeutung des Rauchens für die Entstehung des Lungenkrebses auch noch nicht feststeht.

Die *Auspuffgase der Automobile* können ebenfalls nicht mit Sicherheit als wirksam angesehen werden. Den negativen Versuchen von *Schmidtmann* und *Campbell* steht ein einziges positives Ergebnis von *Roffo* gegenüber und zwar bei einer Ratte, die den Verbrennungsgasen des Petroleums ausgesetzt war. Ähnlich steht es mit den *Kampfgasen*, indem bei Gasvergifteten nach dem letzten Weltkrieg kein auffälliges Vorkommen von Lungenkrebs beobachtet wurde.

Der Lungenkrebs ist auch keineswegs ein vorwiegendes Großstadtleiden, sondern kommt auf dem Lande ebenso oft vor wie in der Stadt (*Parade und Paschke*). Mit den oben erwähnten Ausnahmen (Lungenkrebs bei Einatmung von Radiumemanation, Asbeststaub, Chromatstaub, Generatorgasen) ist der Lungenkrebs auch keine Krankheit bestimmter Berufe. Chauffeure sind z. B. nicht häufiger vertreten als andere Berufsarten.

Neuerdings berichtet *Campbell* über Experimente an Mäusen, wonach *chronischer Sauerstoffmangel* das Auftreten von Lungentumoren (papillären Adenomen und Karzinomen) fördert. Beim Menschen ist jedoch ein häufigeres Auftreten des Lungenkrebses bei Bergbewohnern bisher nicht bekannt.

Unter den *infektiösen Faktoren* steht die *Grippe* im Vordergrund des Interesses, seitdem *Berblinger* das Ansteigen der Häufigkeit der Lungenkrebs mit der Epidemie von 1918 in Zusammenhang gebracht hat. Das Bindeglied würde in der Bronchitis liegen, die nach *Askanazy* und *Schmidtmann* nach Grippe besonders oft zu Epithelmetaplasien in den kleinen und großen Bronchien führt. Wie wir gesehen haben, dürfte jedoch eine solche Epithelmetaplasie nur bei den Plattenepithelkrebsen eine Rolle spielen. In meinem Material sind nun aber die Plattenepithelkrebs von 1900 bis 1918 wesentlich häufiger als von 1919 bis 1940, nämlich 40% gegen 24,5%. Zudem ist nach der Pandemie von 1889 bis 1892 eine Zunahme der Lungenkrebs nicht beobachtet worden, trotzdem damals doch gleiche Schädigungen der Bronchien stattgefunden haben müssen. Die Zunahme im 20. Jahrhundert hat ferner nach mehreren Statistiken schon vor 1918 eingesetzt (*Stähelin, Probst, Münger* u. a.). Grippe ist in der Anamnese Lungenkrebskranker auch nicht mit besonderer Häufigkeit nachweisbar (*Schönherr, Merkel, Vonend*), und der große Unterschied zwischen den Geschlechtern ließe sich auf diese Weise auch nicht erklären.

Um zu prüfen, ob sich bei Bronchitiden Epithelwucherungen in den Bronchien feststellen lassen, habe ich bei 100 Fällen von über 40 Jahre alten Personen (Sektionsmaterial des Jahres 1941) die beiden Hauptbronchien auf Stufenschnitten untersucht¹⁾. Das Resultat war insofern negativ, als sich in keinem einzigen Fall ein Tiefenwachstum des Epithels feststellen ließ. Stets war die Basalmembran intakt, in vielen Fällen sogar hyalin verdickt. Das Epithel selbst war leider wegen kadaveröser Einflüsse in 18 Fällen gar nicht mehr und in 29 Fällen nur in kleinen Resten der basalen Schicht erhalten. 44 Fälle zeigten mehr oder weniger gut erhaltenes Zylinderepithel mit Flimmerhaaren, nicht selten auch mit Becherzellen, und in 9 Fällen war umgewandeltes Epithel (mehrschichtiges Lebergangs- oder Plattenepithel) vorhanden. Bei 5 Fällen von Lungenkarzinom, bei welchen der Bronchus der gesunden Seite untersucht wurde, fehlte eine solche Epithelmetaplasie. Es handelte sich um 3 Plattenepithelkrebs und 2 großzellige undifferenzierte Krebs.

Lymphozyten und Plasmazellen ließen sich in allen Fällen, jedoch in sehr wechselnder Menge in der Schleimhaut nachweisen, oft auch neutrophile, seltener eosinophile Leukozyten. Dazu kam häufig eine Erweiterung der Kapillaren. In den submukösen Schleimdrüsen waren Infiltrate von Lymphozyten und Plasmazellen, namentlich in der Nähe der Ausführungsgänge, ein gewöhnlicher Befund. Irgendwelche feste Beziehungen zwischen dem Grade der entzündlichen Infiltration der Schleimhaut und dem Charakter des Epithels ließen sich nicht feststellen. Zu demselben Resultat ist auch *Lindberg* gekommen, sodaß also die chronische Bronchitis an sich noch keine Vorbedingungen für den Bronchial-

krebs schafft. Daß die Epithelmetaplasie in der Regel mit entzündlichen Veränderungen einhergeht, soll damit natürlich nicht bestritten werden, nur spielt sie bei der Entstehung des Lungenkrebses, wie oben schon betont wurde, nur eine beschränkte Rolle. Dies gilt auch für die *Bronchiektasien*, in deren Wand sich hier und da ein Krebs bildet (*Lichtheim, Siegmund*).

Einige Autoren haben auch der *Tuberkulose* eine Bedeutung als Vorstadium des Lungenkrebses zugeschrieben, z. B. *Friedländer, Ribbert, Fleckseder, Frommel, Suzuki, Kraft*. Bei der Häufigkeit der Lungentuberkulose ist natürlich ein Zusammentreffen mit dem Lungenkrebs in einer Anzahl von Fällen ohne weiteres zu erwarten, und es fragt sich nur, ob zwischen den beiden Affektionen auch irgendwelche genetische Beziehungen vorhanden sind. In meinem Material finde ich zwar mehrmals einen verkalkten, tuberkulösen Primärkomplex, aber nur einmal eine indurative Tuberkulose der nicht krebsigen Lunge und einmal Krebs mit Tuberkulose in einer großen Kaverne (von *Münger* beschrieben). Einen Zusammenhang zwischen Tuberkulose und Krebs darf man am ehesten dann annehmen, wenn der Krebs in einer alten tuberkulösen Kaverne auftritt, deren Wand z. T. von regeneriertem metaplastischem Plattenepithel ausgekleidet wird. Solche Fälle sind mehrfach beschrieben worden (*Friedländer, Wolf, Renner, Basch, Frommel*), ferner fand *Friedrich* periphere Lungenkrebs in pleuranahen Narben, die mehrheitlich tuberkulösen Ursprungs sein sollen. Es kann jedoch keine Rede davon sein, daß die Tuberkulose einen häufigen ätiologischen Faktor beim Lungenkrebs darstellt.

Dasselbe gilt von der *Syphilis*, deren Lokalisation in den Bronchien und Lungen jedenfalls selten und nur schwer diagnostizierbar ist.

Unsere Kenntnisse über die Aetiologie des Lungenkrebses sind also recht bescheiden und stehen zum großen Teil auf unsicherer Basis. Es ist deshalb begreiflich, wenn *M. und C. Mucklin* letzthin mit Nachdruck darauf hingewiesen haben, daß für die Annahme chronischer Reize bei der Entstehung des menschlichen Lungenkrebses die nötigen statistischen Unterlagen noch größtenteils fehlen. Wenn man z. B. chronische Bronchitiden, Bronchiektasien etc. für ätiologisch wichtig ansehen wollte, so müßte zunächst gezeigt werden, daß diese Veränderungen in der Anamnese Lungenkrebskranker häufiger sind, als bei der Gesamtbevölkerung desselben Alters und Geschlechts. Zudem können Entzündungen und Erweiterungen der Bronchien die Folge und nicht die Ursache eines langsam wachsenden Krebses sein, da ein solcher nicht selten zu Sekretstauung führt. *M. und C. Mucklin* sind deshalb geneigt, der Heredität eine viel größere Bedeutung als den äußeren Faktoren zuzuschreiben, sie wollen ferner die umschriebene Lokalisation des Krebses mit einer somatischen Mutation der Zellen erklären. Sie geben jedoch zu, daß die Erblichkeits- und auch die Zwillingsforschung beim menschlichen Lungenkrebs bisher nichts Positives ergeben hat.

Die Wahrheit wird aber auch hier, wie bei vielen andern Karzinomen, in der Mitte liegen, indem neben einer erbten Disposition äußere Reize in verschiedener Stärke und Kombination die Bedingungen für das bösartige Epithelwachstum schaffen können, wie dies aus den Tierversuchen bereits ersichtlich ist. Daß in der Luft enthaltene schädliche Stoffe in der letzten Zeit jedenfalls in vermehrtem Maße eingeatmet werden und sich in ihrer Reizwirkung summieren können, ist ja wohl nicht zu bestreiten. Daneben ist aber die Disposition nicht zu vernachlässigen.

Eine *Disposition*, sei sie nun vererbt oder erst während des extrauterinen Lebens erworben, kommt ja auch darin zum Ausdruck, daß Kranke mit Lungenkrebs nicht ganz selten auch Träger von andern gut- und bösartigen Tumoren sind. In meinem Material finden sich 6 Fälle mit Karzinom eines anderen Organes (Zunge, Oesophagus, Stirnhaut, Mamma, 2 mal Prostata) und 1 Fall mit Knochensarkom des Beckens. Gutartige Tumoren (Fibrome, Lipome, Angiome, Myome, Papillome, Cholesteatome) sind 18 mal verzeichnet, ferner 13 mal Schleimhautpolypen des Darmes und des Uterus und subkutane Atherome. Wenn wir nur die 25 echten Tumoren in die Berechnung einbeziehen, so ergeben sich 21,4% Lungenkrebs, bei denen noch andere primäre Geschwülste im Körper zur Entwicklung gekommen sind. Die Arbeit von *Egli*

¹⁾ Die Untersuchung wurde ermöglicht durch einen Beitrag der Stiftung zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung an der bernischen Hochschule.