

THEO BECKER

KREBS UND UNFALL



JOHANN AMBROSIOUS BARTH · LEIPZIG

KREBS UND UNFALL

Von

Professor Dr. med. THEO BECKER

Direktor der Chirurgischen Klinik
der Friedrich-Schiller-Universität
Jena

Mit 85 Abbildungen sowie 2 farbigen Tafeln
und 22 Tabellen



1 9 6 6

JOHANN AMBROSIUS BARTH · LEIPZIG

Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdruckes, der fotomechanischen Wiedergabe
und insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten

Copr. 1966 by Johann Ambrosius Barth, Leipzig / Printed in Germany

Satz und Druck von C. G. Röder, Leipzig III/18/2-43116

Buchbinderei: E. P. Berger, Leipzig

Lizenz-Nr. 285

125/73/65

ES 17 G

HERBERT UEBERMUTH

in Dankbarkeit zugeeignet

Vorwort

Als Volkskrankheit ersten Ranges nimmt der Krebs immer bedeutendere Mittel für Aufklärung, Forschung und Behandlung in Anspruch. Je weiter wir jedoch in dieses Gebiet eindringen, um so mehr festigt sich die Überzeugung, daß die fundamentalen Fragen der Ätiologie, der Genese, der Diagnostik, der Therapie und der Rehabilitation noch der Beantwortung harren.

Eine solche Einsicht zwingt dazu, bestimmten Komponenten des vielschichtigen Problems besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

Wenn unter der Vielzahl der Geschwulstträger auch solche in der Minderzahl sind, deren Leiden in irgendeiner Weise mit einem Unfall in Zusammenhang gebracht werden können, sind sie doch nicht weniger wichtig. Gerade an ihnen erweist sich immer wieder, wie schwierig es ist, eine Entscheidung zu treffen, die sowohl den Ansprüchen wissenschaftlicher und klinischer Stichhaltigkeit genügt als auch die Forderungen der Verletzten zu ihrem Recht kommen läßt.

Die Bearbeitung solcher Fragen ist um so dringlicher, als sie sich aus der Berührung zweier für die Volksgesundheit gleichermaßen schwerwiegenden Gebiete ergeben.

Daß der Unfall und vor allen Dingen ein durch mechanische Wirkung hervorgerufenes Trauma nicht ursächlich in die Cancerogenese eingreifen, bedarf keiner Erörterung. Gelegentlich entwickeln sich aber auf dem Boden von Unfallfolgen ohne das erkennbare Mitwirken cancerogener Noxen maligne Tumoren, die ohne die Verletzung aller Wahrscheinlichkeit nach dort nicht entstanden wären. Ähnliche Bedingungen treffen aber auch für die meisten Spontantumoren des Menschen zu, deren überwältigende Zahl die wenigen, durch spezifische Cancerogene erzeugten Geschwülste weit hinter sich läßt. Soweit wir das zu überblicken vermögen, gehen sie aus einer völlig unspezifischen Praecancerose hervor.

Die Analogie zum Komplex Krebs und Unfall wird offensichtlich, wenn man berücksichtigt, daß auch die Unfallfolgen den Boden für solche chronischen Reizzustände des Gewebes vorbereiten können. Diesen und eine Anzahl weiterer Faktoren auf die Zusammenhangsfrage übertragen, führt uns zu der Auffassung, daß auch der traumatogene Krebs den gleichen Gesetzen unterliegt, die für die kausale und formale Genese der Spontantumoren verbindlich sind. Unter diesen Gesichtspunkten wurde die Monographie aufgebaut mit dem Ziel, dem ärztlichen Gutachter ein Ratgeber zu sein. Darüber hinaus bestand die Absicht, dem Studierenden aus der Sicht des Chirurgen einen Einblick in die Vielfalt der Cancerogenese zu geben und ihm das Verständnis für Zusammenhangsfragen der beiden wichtigen Gebiete der Traumatologie und der Onkologie zu erleichtern. Schließlich dürfte auch der klinische Assistent Interesse an Vorstellungen nehmen, die das Krebsproblem unter dem Leitgedanken der Praecancerose betrachten. Denn daraus ergeben sich meiner Meinung nach die wichtigsten Gesichtspunkte für die Prophylaxe.

Die Anregung zu dieser Schrift verdanke ich meiner früheren Tätigkeit an der Leipziger Chirurgischen Universitätsklinik, die den Grund für die Neigung zur Traumatologie gelegt und das Verständnis für Behandlung und Rehabilitation der Krebskranken geweckt hat.

Der wissenschaftliche Zeichner, Herr Horst SCHMIDT, Halle, hat sich mit großem Einfühlungsvermögen der bildlichen Darstellung angenommen. Ihm und meinen Mitarbeitern, vor allem den Herren Dr. Hermann OSWALD, Dr. Klaus WINNEFELD, Dr. Karl-Gerhard VOIGT, meiner Sekretärin, Frau Ilse WEBER, und der Leiterin des Fotolabors der Klinik, Fräulein Sieglinde WAGNER, habe ich für ihre Unterstützung herzlich zu danken. Schließlich ist es mir ein Bedürfnis, dem Leiter des Verlages Johann Ambrosius Barth, Herrn Fritz SCHUBERT und seinen Mitarbeitern meinen Dank dafür zu sagen, daß sie meinen Wünschen in großzügiger Weise nachgekommen sind, mich durch zahlreiche Anregungen unterstützt und dem Buch eine so schöne Ausstattung gegeben haben.

Jena, im Oktober 1965.

THEO BECKER

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Vorwort	VII
I. Einleitung	1
II. Die Theorie der Cancerogenese.....	3
Schrifttum	8
III. Die Cancerogene	9
A. Exogene Cancerogene	10
1. Chemische Ursachen	11
2. Physikalische Ursachen	11
3. Experimentelle exogene Cancerogene	12
B. Endogene Cancerogene	13
1. Normale Stoffwechselprodukte.....	13
2. Stoffwechselprodukte mit strukturellen Beziehungen zu organischen Cancerogenen	14
Zusammenfassung	15
Schrifttum	16
IV. Die malignen Tumoren und ihre Praecancerosen.....	17
A. Spontantumoren	19
1. Das Oesophaguscarcinom	19
2. Das Magencarcinom	20
3. Das Colon- und Rectumcarcinom	24
4. Das Lebercarcinom	27
5. Das Gallenblasencarcinom	28
6. Das Peniscarcinom	30
Zusammenfassung	31
B. Spontantumoren des endokrinen Systems.....	33
1. Das Mammacarcinom	35
C. Tumoren auf dem Boden peripherer Durchblutungsstörungen	37
D. Tumoren auf dem Boden chronisch-spezifischer Infektion.....	38
1. Das Lupuscarcinom	38
2. Das Cavernencarcinom	39
E. Tumoren auf dem Boden parasitärer Infektion	40
F. Tumoren als Folge beruflicher Schäden	41
1. Der Strahlenkrebs der Haut	42
2. Der Bronchialkrebs	43
G. Experimentaltumoren	44
Zusammenfassung	45
Schrifttum	45
V. Das Trauma und seine Ursachen	48

	Seite
A. Das Trauma aus physikalischer Ursache	48
a) Mechanische Einwirkung	48
b) Thermische Einwirkung	49
c) Strahlenwirkung	49
d) Stromwirkung	49
B. Das Trauma aus chemischer Ursache	49
a) Durch nichtcancerogene Agentien	49
b) Durch cancerogene Agentien	50
VI. Die Verletzung und ihre Folgen	50
A. Verletzungen aus physikalischer Ursache	50
1. Verletzungen durch mechanische Gewalt	51
a) Die komplizierte Fraktur	51
b) Die Weichteilwunde mit großem Substanzverlust	52
c) Die Schußverletzung	52
2. Verletzungen durch thermische und elektrische Einwirkung	52
3. Verletzungen durch aktinische Einwirkung	53
B. Verletzungen durch chemische Ursachen	54
a) Verletzungen durch nichtcancerogene chemische Verbindungen	54
b) Verletzungen durch cancerogene chemische Verbindungen	55
C. Die Wundheilung	55
D. Die Narbe	56
VII. Trauma und Praecancerose	57
A. Durch physikalische Einwirkung hervorgerufene Praecancerosen	58
1. Die mechanische Verletzung	58
a) Die posttraumatische Fistel	59
b) Das posttraumatische Ulcus	61
c) Die posttraumatische Narbe	62
d) Posttraumatisch zurückgebliebene Fremdkörper	63
2. Der thermische Schaden	65
3. Das aktinogene Trauma	65
B. Durch chemische Einwirkung hervorgerufene Praecancerosen	67
a) Praecancerosen durch nichtcancerogene Agentien	67
b) Praecancerosen durch cancerogene Agentien	67
Schrifttum	68
VIII. Zusammenhangsfragen	69
A. Die Disposition	71
1. Das Lebensalter	72
2. Das Geschlecht	74
3. Die Vorkrankheiten	76
B. Der Unfall	76
C. Die Verletzung	77
D. Die Cancerogenese	78
E. Die Zeit	79
F. Varia	80
1. Der Zufall	80
2. Unfall und praexistente Praecancerose	82

Inhaltsverzeichnis	XI
	Seite
3. Spontanfrakturen und Unfall	83
4. Unfall und praexistente Organgeschwulst	86
5. Spezielle Organdisposition	87
6. Syntropien	90
Zusammenfassung	91
Schrifttum	92
IX. Krebs und Unfall	92
A. Carcinome als Folge physikalischer Schädigung	97
1. Mechanische Noxen	97
a) Das Fistelcarcinom	97
b) Das Narbencarcinom	101
c) Das Ulcusearcinom	103
2. Thermische Noxen	105
a) Der Brandnarbenkrebs	105
b) Der Erfrierungsnarbenkrebs	107
3. Elektrische Noxen	108
4. Aktinische Noxen	109
B. Carcinome als Folge chemischer Schädigung	110
a) Carcinome als Verätzungsfolge	110
b) Frühcarcinome als Verätzungsfolge	111
c) Carcinome als Folge des Zusammenwirkens von Verletzungen und anderen Schäden	113
Zusammenfassung	114
Schrifttum	115
X. Die Begutachtung	116
1. Mammacarcinom und Unfall	122
2. Magencarcinom und Unfall	125
3. Bösartige Knochengeschwulst und Unfall	126
4. Narbenkrebs und Unfall	130
5. Fistelcarcinom und Unfall	133
Schlußbetrachtung	137
Namenverzeichnis	143
Sachverzeichnis	146

I. Einleitung

Die Erfahrungen der Klinik bösartiger Geschwülste und die Erkenntnisse der Traumatologie sprechen dagegen, daß ein Unfall zur unmittelbaren Ursache für einen Krebs werden kann. Darum ist es müßig, gegen das Phantom einer nie ernsthaft diskutierten direkten Kausalität zu polemisieren und auf die unfreiwilligen Experimente großer Kriege, auf die Vielzahl von Verletzten bei Betriebs-, Verkehrs- und Sportunfällen, ja sogar auf den chirurgischen Eingriff hinzuweisen.

Andererseits ist diese Ablehnung des direkten ursächlichen Zusammenhanges nur im Sinne der Verneinung echter Cancerogenität mechanischer Noxen zu verstehen. Sie wäre gegeben, wenn etwa ein Stoß oder ein Schlag einem Äquivalent cancerisierender Strahlen oder krebserzeugender chemischer Substanz entsprechen würde. Daß dies nicht der Fall ist, bedarf keiner Erörterung. Wohl aber ist die Feststellung angebracht, daß beliebige Noxen einschließlich der Cancerogene, so heterogen sie sein mögen, stets ihre Wirkung in einer Traumatisierung der Zelle ausüben und so den Anstoß zur malignen Entartung geben können, ohne selbst notwendigerweise spezifisch cancerogen zu sein. Denn wenn ein hauptsächlich Merkmal des Krebses die Destruktion ist, kann auch die Gewebsdestruktion im Spezialfall zum Ausgangspunkt der Entartung werden.

Aus der Sicht des Themas entsteht damit die Frage, innerhalb welcher Grenzen eine physikalische oder chemische Noxe und vor allen Dingen eine mechanische Alteration überhaupt befähigt sind, den Vorgang der malignen Entartung einzuleiten. Man wird diese Frage, um die Antwort vorweg zu nehmen, im Prinzip bejahen müssen. Ob man den erwähnten Noxen aber einen größeren Wert als den einer Gelegenheitsursache beimessen kann, ist sowohl eine Frage der Quantität als auch der Qualität, die nur von Fall zu Fall entschieden werden kann.

In diesem Sinne gibt es Beobachtungen, die eindeutig für einen Zusammenhang sprechen. Sie erfüllen alle Bedingungen, die man billigerweise an sie stellen muß, um zu einer positiven Beurteilung zu gelangen, indem das Trauma als Folge eines Unfalls sich in die Reihe synergistischer Faktoren so zwanglos einfügt, daß erst seine Anwesenheit die Kausalkette schließt.

Wenn solche Ereignisse auch relativ selten sind, sagt das nichts über ihr Abweichen von einer Regel aus, der die Cancerogenese, wo immer sie abläuft, unterliegt. Diese Regel läßt sich aus der Erfahrung vielfältiger klinischer Beobachtung ebenso ableiten wie aus dem Experiment, und sie muß auch als Maßstab für die Beurteilung traumatogener Tumoren gelten.

Um zu prüfen, ob ein Unfall den Anstoß zur malignen Entartung geben konnte, müssen in erster Linie die Kenntnisse, die uns aus der Klinik der sogenannten Spontantumoren geläufig sind, herangezogen werden. Dies zwingt unter anderem dazu, die Tatsache zu berücksichtigen, daß solche Geschwülste immer auf dem Boden

einer Praecancerose entstehen. Nimmt man außer dem Erfahrungsgut mit der Klinik spontaner Tumoren das Wissen über die Entstehung von Berufskrebsen hinzu, so zeigt sich, daß auch sie, unabhängig von der Qualität des jeweils ursächlichen Agens, stets von einer Praecancerose eingeleitet werden. Selbst die Ergebnisse des Experiments, die unter denkbar günstigen Bedingungen zustande kommen, weisen in die gleiche Richtung. Darum darf ein so wichtiger Fakt bei der Besprechung des Zusammenhanges von Krebs und äußerer Gewalteinwirkung nicht ausgelassen werden, weil er den Angelpunkt des Problems darstellt. Er führt zu der Feststellung, daß auch der traumatisch bedingte Krebs seine Praecancerose hat. Daß aber nicht jede Verletzung zwangsläufig zur Praecancerose führt, steht ebenso fest wie die Tatsache, daß nicht jede Praecancerose zum Krebs wird.

Soll in folgendem auch unter Trauma vorwiegend das Ergebnis einmaliger, von außen kommender, mechanischer Gewalteinwirkung im Sinne der Unfallfolge verstanden werden, so schließt das Thema dennoch Schäden chemischer, thermischer und aktinischer Natur ein, weil sie nicht selten mit der ersten kombiniert auftreten. Die Erörterung der exogenen Beeinflussung existenter Malignome oder Praeaneoplasien kann ebenfalls nicht unberücksichtigt bleiben.

Mit Absicht soll das Wort Krebs seinem ursprünglichen Begriff entsprechen und nur das maligne Wachstum epithelialer Herkunft bezeichnen. So wichtig die Besprechung der Sarkome ist, sie müßte den Rahmen dessen sprengen, was darzustellen beabsichtigt ist. Zwar gehören sie untrennbar zu den bösartigen Geschwülsten, doch repräsentieren sie eine Gruppe, deren Beziehungen zum Unfall nicht immer auf der gleichen Ebene liegen.

Soweit das für die Erörterung des Zusammenhanges nötig ist, muß die Theorie der Cancerogenese gestreift werden. Ferner muß der Schilderung der Kasuistik genügender Raum vorbehalten bleiben, denn die Zahl der tatsächlich repräsentativen Verknüpfungen ist gering genug, um dem Einzelfall Beachtung zu erwerben. Sie sind aber, wie sich zeigen wird, in Entstehung und Verlauf keineswegs so abartig, daß es nicht möglich wäre, sie in das Gebäude der klinischen Vorstellungen über die Cancerogenese einzuordnen.

Die Besprechung des Zusammenhanges von Unfall und bösartiger Neubildung liegt zwar vorwiegend im Interesse praktischer Fragen der Begutachtung, dennoch entbehrt sie nicht des theoretischen Wertes. Sie ist geeignet, exogene physikalische und chemische Noxen als einige Faktoren unter vielen zu erkennen, die befähigt sind, die Cancerogenese auszulösen. Daß es dazu der Mithilfe zahlreicher weiterer Momente bedarf, die sich aus der Persönlichkeit des Verletzten, seinem Milieu, zeitlichen und lokalen Bedingungen ergeben, steht außer Frage.

Keinesfalls wird beabsichtigt, das Kausalitätsbedürfnis so weit zu treiben, daß Widersprüche begrifflicher Art entstehen. Die Bearbeitung der Zusammenhangsfrage, etwa im Rahmen eines Gutachtens, verlangt aber neben der wissenschaftlichen Deduktion auch die für den praktischen Gebrauch verwendbare Entscheidung im Sinne des eindeutigen Ja oder Nein. Wenn sich hier Anlaß und Ursache als Begriffe überschneiden, in ihren Auswirkungen sogar identisch werden, so ändert das nichts daran, daß der wissenschaftliche Begriff der Kausalität unantastbar bleiben muß.

II. Die Theorie der Cancerogenese

Als Ergebnis vielfältiger äußerer und innerer Kräfte, die das Substrat formend beeinflussen, wird die bösartige Geschwulst zum Träger eines zunächst rein lokalen Geschehens, das seinen Ausgang von der entarteten Zelle nimmt. Während dieses Vorganges gehen normale Funktionen verloren, die spezifischen Leistungen und die Fähigkeit der Differenzierung nehmen ab. Die Regelsysteme des Stoffwechsels erfahren eine Wandlung ihrer Qualität im Sinne der Leistungsminderung. Am längsten bekannt und am besten erforscht ist die von O. WARBURG gefundene Änderung der Zellatmung. Diese negativen Eigenschaften werden irreversibel an die Descendenz weitergegeben. Träger der biologischen Vorgänge auf dem Wege zur malignen Primitivzelle sind nicht nur der Kern und das Zentrosom, sondern auch die Mitochondrien und das Cytoplasma. Der Gewinn neuer Eigenschaften, deren am meisten hervortretende in einer positiven Wachstumsbilanz zum Ausdruck kommt, ist nur ein scheinbarer. Er beruht auf dem Verlust der alten Ordnung, der durch die Beendigung der normalen correlativen Beziehungen des Wachstums praktisch bedeutungsvoll wird. Er kommt in einer ungehemmten Proliferation und einer Invasion der mittelbaren und unmittelbaren Nachbarschaft zum Ausdruck. Diese makroskopisch, mikroskopisch und biochemisch gut zu erfassenden Stufen der Entdifferenzierung verursachen der Deutung noch die geringsten Schwierigkeiten. Die Problematik liegt vielmehr darin, daß man nur einen Teil der für den Vorgang ursächlichen Noxen kennt und über ihren Synergismus am Ort der Entartung so gut wie nichts weiß.

Bei den Experimental- und Berufskrebsen ist die Situation noch einigermaßen günstig, bei den Spontanumoren, die das Gros des klinischen Krebskrankengutes ausmachen, ist sie vorwiegend ungeklärt.

Wie die Zahl der ursächlichen Faktoren groß ist, die spezifischer oder unspezifischer Art, exogener oder endogener Natur sein können, ist die Skala der Theorien über die Cancerogenese umfangreich. Sie erstreckt sich über die Reiztheorie, die embryonale Keimversprengung, die Ausschaltung reifer Zellen, die nukleare und plasmatische Mutation bis zur Vererbungs- und Viruslehre. Berücksichtigt man die Spontanumoren des Menschen, namentlich die des Digestions- und des Respirationstraktes und ihre engen Beziehungen zur chronischen Entzündung, und denkt man auch an die Berufskrebse, so muß der Reiztheorie am ehesten das Attribut umfassender Gültigkeit zuerkannt werden. Es bleibt das Verdienst Rudolf VIRCHOWS, die Zelle als Empfänger für spezifische und unspezifische Reize in den Mittelpunkt des Geschehens gestellt zu haben. Im übrigen mögen die zahlreichen Theorien jeweils für einen Spezialfall zutreffen. Ihr Für und Wider zu untersuchen, ist hier nicht der Ort. Sie verbinden sich mit den Namen J. COHNHEIM, H. RIBBERT, Th. BOVERI, B. FISCHER-WASELS, O. LENTZ, K. H. BAUER, W. BÜNGELER, A. GRAFFI, C. OBERLING, F. DURAN-RAYNALS, W. M. STANLEY, L. ZILBER, J. J. BITTNER und C. HALLAUER. Weit mehr muß die Frage interessieren, auf welche Weise die einmal erfolgte Information durch den cancerogenen Reiz von der Mutter- an die Tochtergeneration weitergegeben wird. Die Duplikantentheorie von H. NOTHDURFT gibt dafür die einleuchtende Erklärung, indem sie den Kern und die plasmatischen Korpuskeln der Mutterzelle mit Eigenschaften der Selbstreproduktion ausstattet,

die den einmal empfangenen Reiz vervielfacht oder mindestens verdoppelt der Nachkommenschaft weitergeben. Dieser in Abb. 1 wiedergegebene Vorgang, dessen Interpretation sich neben anderen A. v. ALBERTINI, H. LETTRÉ, R. DANNEEL, H. DRUCKREY und N. SCHÜMMELFEDER angenommen haben, ist inzwischen im Experiment zur vielfachen Reproduktion gelangt. Der

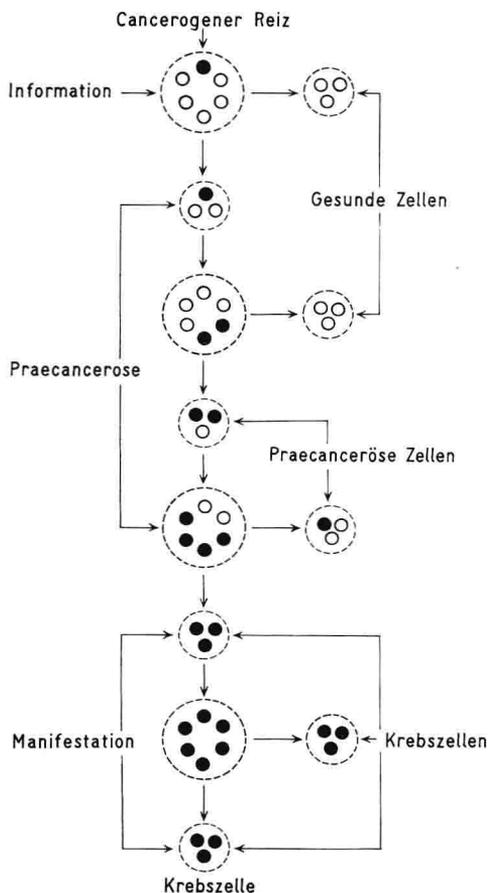


Abb. 1. Modell der Cancerogenese durch Duplikation (nach NOTHDURFT)

Initialvorgang“ bezeichnete Phase schafft eine Situation im Gewebe, die B. FISCHER-WASELS „Tumorkeimanlage“ genannt hat. Dieser latente Zustand kann in der Folge durch unspezifische, nicht cancerogene Reize bis zur manifesten Geschwulst entwickelt werden. Ähnliche Auffassungen wurden schon von H. T. DEELMANN vertreten, und der nach ihm genannte Effekt weist ebenfalls auf die Zweiphasigkeit der Cancerogenese und das Wechselspiel spezifischer und unspezifischer Reize hin.

N. MELCZER meint das gleiche, wenn er von „Carcinogenopexis“ spricht. Er versteht darunter die Fixierung eines Carcinoms an der Stelle eines unspezifischen Reizes

Der Auffassung von K. H. BAUER, der die Konzentrationswirkung auf eine Zelle und deren sprunghafte Umwandlung vertritt, liegt die Mutationstheorie von H. DE VRIES zugrunde. Ob die Umwandlung als ein gesetzmäßiges Eintreffersystem anzusehen ist, läßt sich heute noch nicht entscheiden, zumal die Antwort unter den auf die Spitze getriebenen Bedingungen des Experiments anders ausfallen dürfte als unter denen des protrahierten klinischen Verlaufs. Ihr stellt H. DRUCKREY die Summationswirkung vieler Treffer auf den Zellverband gegenüber. Die Umwandlung erfolgt fließend und mündet in der Primärgeschwulst. Bleibt die Art, auf welche die zunächst gesunde Zelle ihre Information empfängt, vorerst umstritten, so identifiziert man den Zeitpunkt, zu dem das geschieht, mit dem Einsetzen der Wirkung cancerogener Noxen. Ihre Anwesenheit wird für unabdingbar gehalten, und in der Tat findet sie sich sowohl im Experiment als auch bei den Berufskrebsen bestätigt.

Die Cancerogenese definiert A. GRAFFI als einen komplexen Vorgang, dessen erste Phase von der irreversiblen Wirkung eines spezifischen Cancerogens bestimmt wird. Die von ihm, J. BERENBLUM und P. SHUBIK als „spezifischer

nach Applikation eines spezifischen Cancerogens. Im nämlichen Sinne ist K. H. BAUER zu verstehen, der von Syncarcinogenese spricht, und auch M. J. SHEAR hat mit dem Wort Co-Carcinogenese nichts anderes sagen wollen.

Für die Spontanumtoren des Menschen fehlt einstweilen der Nachweis spezifischer Cancerogene, und wir müssen uns vorläufig mit hypothetischen Konstruktionen begnügen. Sie schreiben den Hormonen und den Produkten des intermediären Stoffwechsels nicht nur cocarcinogene, sondern zum Teil auch cancerogene Eigenschaften zu, ohne daß bis jetzt die Kenntnis solcher Funktionen über den Zustand experimenteller Forschung hinaus gediehen wäre.

Ist die erste, von spezifischen Faktoren bestimmende Phase der Cancerogenese — wenigstens so weit das den Menschen angeht und mit Ausnahme der Berufskrebse — noch weitgehend ungeklärt, so ist die zweite weitaus deutlicher. Sie bedarf zu ihrer Erklärung keiner spezifischen Noxen, sondern kann sich auf unspezifische Einwirkungen aller Art beziehen. Sie umfaßt chemische, thermische, mechanische, entzündliche und degenerative Reize. Während der Primärvorgang der Information kausalen und determinativen Charakter hat, ist die ihm nach einem mehr oder weniger langen Intervall folgende Phase konditionell realisierender Natur. Danach kann man sich etwa folgendes Bild von der Cancerogenese machen, deren Modell in Abb. 2 wiedergegeben ist.

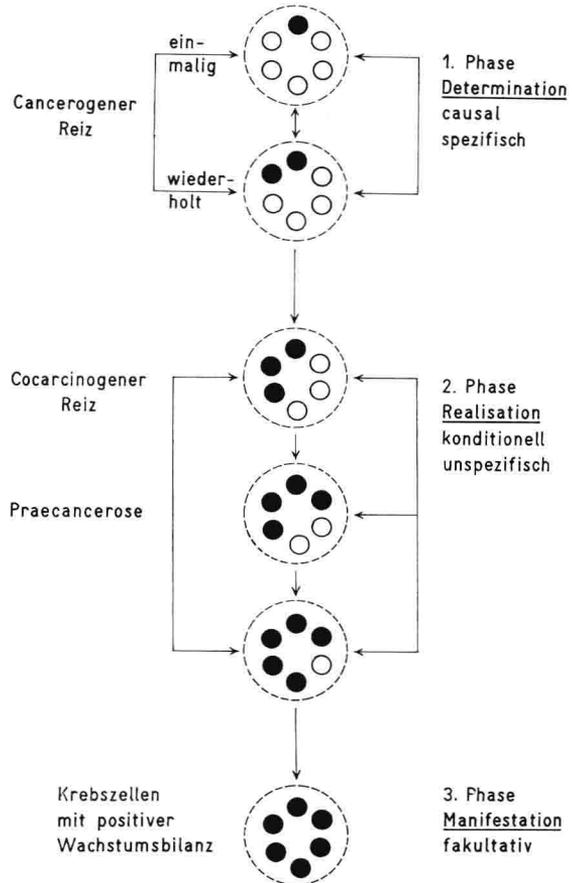


Abb. 2. Modell der Cancerogenese als Folge einmaliger oder mehrmaliger spezifischer determinierender Information

Der Rahmen, in dem wir versuchen, die Krebsentstehung unterzubringen, ist freilich aus der Sicht der einzelnen Theorie immer noch zu eng. Zum Beispiel läßt sich nicht ohne weiteres erklären, warum die Zelle auf die Unzahl denkbarer Noxen — allein ein halbes Tausend chemischer Cancerogene ist bekannt — stereotyp die gleiche Antwort bereithält. Das läßt sich nur verstehen, wenn man unterstellt, daß die Cancerogene letztlich in gleicher Weise in der Zelle ihre Wirkung entfalten.

Was in Anbetracht des immer gleichen Verhaltens der nur von ihrem Mutterboden morphisch abhängigen Krebszelle nicht befriedigen kann, ist unserer Meinung nach der Zwang, ausschließlich mit spezifischen Cancerogenen manipulieren zu müssen. J. HUXLEY bezeichnet den Krebs als multikausal, und man muß ihm beipflichten, wenn er feststellt: „Es gibt keine einzelne ‚Krebsursache‘“. Allerdings ist fraglich, ob es zum Verständnis des Problems beiträgt, wenn er fortfährt: „Der Ausdruck ‚Krebs‘ ist ein bequemes Etikett oder ein Ablegefach für eine Reihe pathologischer Gewebszustände, die gewisse gemeinsame Charakteristika zeigen, die jedoch alle in anderer Hinsicht einzigartig sind. Es ist in der Tat nicht eine Krankheit, sondern eine Vielzahl verschiedener Krankheiten mit gewissen gemeinsamen Symptomen.“ Er bezieht sich unter anderen auf R. A. WILLIS, der den Krebs „eine schlecht definierte, heterogene Gruppe von Krankheiten“ genannt hat.

Wenn aber die menschliche somatische Zelle derartig geringe Ausdrucksmöglichkeiten besitzt, braucht das nicht unbedingt an der Zelle zu liegen, sondern daran, daß die auf sie einwirkenden Noxen, so heterogen sie sein mögen, letzten Endes die gleiche Wirkung entfalten. Eine solche Auffassung sagt, daß es nicht unbedingt spezifischer Reize bedarf, um die Zelle zu ihrer stereotypen Reaktion der malignen Entartung zu veranlassen. Ob der Erfolg eines Reizes manifest wird, scheint in viel höherem Maße eine Frage der Zeit und des Milieus zu sein. Das Ergebnis, die Primitivzelle, legt die Annahme nahe, daß im Primitivvorgang der Cancerisierung die Zelle und die cancerisierenden Noxen sich zueinander verhalten wie ein Schloß, das bei einiger Geduld von jedem beliebigen Schlüssel geöffnet werden kann.

Die verursachenden Cancerogene tragen ihren Namen solange zu Recht, als sie bereits in relativ geringen Dosen ihren spezifischen Effekt entwickeln. Der Übergang aber zu Agentien von weniger großer Durchschlagskraft scheint ein fließender zu sein, und die Entscheidung, wo die Trennung zwischen spezifischen und unspezifischen Noxen vorzunehmen sei, ist insofern eine willkürliche, als sie sich einschließlic der Berufskrebse lediglich auf Experimente stützen kann, die nur unvollkommen die Verhältnisse bei den Spontanumoren zu rekonstruieren vermögen. Andererseits können selbst so neutrale Faktoren wie die Zeit scheinbar spezifische Qualität erlangen. Daß sich dahinter eine Unmenge innerer und äußerer Einflüsse verbirgt, bedarf keiner Frage. Dessen ungeachtet läßt sich rechnerisch der Augenblick ermitteln, da die Zeit zum Cancerogen wird, wobei sich offenbart, daß zwischen spezifischen und unspezifischen Noxen nur ein gradueller, aber kein prinzipieller Unterschied bestehen kann.

Es mag von Vorteil sein, die Cancerogene in einer exklusiven Gruppe zusammenzufassen. Dieses Vorgehen hat aber nur theoretische Bedeutung und nicht immer einmal diese. Denn teilt man nach der geläufigen Auffassung den Vorgang der Cancerogenese in einen Akt der Determination und einen der Realisation, kommt man an einer gewissen Diskrepanz nicht vorbei, sobald man die Korrelate der beiden Phasen ansieht. Naturgemäß müßte die Determination zeitlich vor der Realisation liegen. Tatsächlich ist es aber so, daß vielfach die sogenannten realisierenden Faktoren zeitlich vor den determinierenden auf das Substrat einwirken. Zumal bei den Krebsen des Menschen ist eine Fülle realisierender Momente, wie Entzündung, Stauung, Infektion und gestörte Regeneration bekannt. Die zugehörigen determinierenden Faktoren aber sind unbekannt. So liegt der Gedanke nahe, daß der Übergang vom

spezifischen zum unspezifischen Cancerogen als dem determinierenden Prinzip ein kontinuierlicher sei und die sogenannten unspezifischen Reize oder realisierenden Faktoren auch spezifisch cancerogen wirken können, wenn nur der Faktor Zeit hinreichend groß ist. Auf die Dauer vermag der unspezifische Reiz das gleiche, was der spezifische Reiz infolge seiner massiven Wirkung in kurzer Zeit hervorbringt.

Sehen wir die spontane Entstehung des Krebses als einen lokalen Vorgang an, den der Organismus zunächst nicht als Krankheit registriert, beginnt die Krankheit dort, wo die örtlichen Grenzen überschritten werden, oder dort, wo spezifische Cancerogene mit ihren allgemein toxischen Eigenschaften zur Wirkung kommen. Das ist bei den Berufskrebsen der Fall, und vielfach potenziert tritt es im Experiment in Erscheinung.

So wichtig es ist, eine möglichst große Skala exogener cancerisierender Noxen zu kennen, um sie dem Menschen fernhalten zu können, noch notwendiger scheint es, sich von der Vorstellung freizumachen, bestimmte Produkte des intermediären Stoffwechsels müßten unbedingt spezifische Cancerogene sein, um als solche ursächliche Bedeutung für die spontanen Krebse des Menschen zu gewinnen. Vieles spricht dafür, daß diese zu ihrer Entstehung keines massiven Bombardements hochtoxischer spezifischer Produkte bedürfen, sondern bereits unter der Dauerwirkung banaler chronischer Reize zur Entwicklung kommen.

Dem Zeitraffertempo des Experiments und der beruflichen Exposition steht das Zeitlupentempo aktueller Bedingungen gegenüber, und es kann kein Zufall sein, wenn die Mehrzahl der malignen Neubildungen die höheren Lebensalter betrifft. Das soll nun keinesfalls eine Absage an die Bedeutung experimenteller und theoretischer Forschung sein. Wir wenden uns aber gegen eine zu enge Fassung des Begriffes der Spezifität der Cancerogene. Zumal für die Klinik und im Zusammenhang damit für die Prophylaxe liegt der Schwerpunkt dort, wo die Praecancerosen beginnen. Wir kommen zu dieser Auffassung, weil die Carcinome des Menschen immer auf einem Substrat entstehen, das sich längere Zeit im Zustand chronischer Entzündung befand. Da dieser Gesichtspunkt von ausschlaggebender Bedeutung für unsere Fragestellung ist, werden wir darauf zurückkommen müssen. Aber schon jetzt soll folgendes als Arbeitshypothese ausgesprochen werden:

1. Die Praecancerose nimmt im Komplex der Cancerogenese eine Schlüsselstellung ein.
2. Es gibt keinen Krebs des Menschen — die Berufskrebse eingeschlossen — dem nicht ein Zustand chronischer Entzündung vorangegangen wäre.
3. Die aus Experiment und beruflicher Schädigung bekannten Cancerogene sind spezifische Noxen erster Ordnung. Sie schließen jedoch die Cancerogenität anderer und schwächerer Noxen nicht aus, zu denen fließende Übergänge bestehen.
4. Eine wie immer geartete Noxe kann sich letztlich cancerisierend verhalten, ohne im Sinne der klassischen Definition ein Cancerogen zu sein. Entscheidend ist, daß sie geeignet ist, eine Entzündung hervorzurufen.
5. Ob aus der Entzündung ein Krebs hervorgeht, ist eine Frage der Dauer ihres Bestehens und der örtlichen Situation.
6. Ursache und Anlaß einer Entzündung und solche Faktoren, die dem Geschehen Dauer verleihen, sind vorwiegend unspezifischer Natur, das heißt, sie sind mit den experimentellen und beruflichen Cancerogenen nicht identisch.

7. Auch die spezifischen cancerogenen Noxen können nur über ein Stadium der chronischen Entzündung zur Realisation gelangen.
8. Die experimentell bewiesene Mehrphasigkeit der Cancerogenese wird von den Spontanumoren des Menschen in der Reihenfolge Determination – Realisation – spezifischer Reiz – unspezifischer Reiz nicht eingehalten.
9. Bei den Berufskrebsen ist diese Reihenfolge obligatorisch.
10. Krebse, die auf dem Boden nichtcancerogener, traumatischer Einwirkung, auch mechanischer Art, entstehen, nehmen, wenn man sich an das Modell der experimentellen Cancerogenese hält, in ihrer Entwicklung die konditionelle Phase unspezifischer Einwirkung vorweg.

Schrifttum

- Albertini, A. v., Schweiz. med. Wschr. **85**, 873 (1955).
- Bauer, K. H., Das Krebsproblem. Berlin Göttingen Heidelberg 1963.
- , Hefte Unfallhk. **43**, 576. Berlin/Göttingen/Heidelberg 1963.
- Berenblum, J., Cancer Res. **1**, 807 (1941).
- , u. P. Shubik, Brit. J. Cancer **1**, 252 (1947).
- Bittner, J., Science **84**, 162 (1956).
- Boveri, Th., Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena 1914.
- Büngeler, W., u. M. Eder, Dt. med. Wschr. **85**, 259 (1960).
- Cohnheim, J., Vorlesungen über allg. Pathologie. Leipzig 1882.
- Danneel, J., Zschr. Krebsforsch. **59**, 167 (1953).
- Deelmann, H. T., Zschr. Krebsforsch. **19**, 125 (1922).
- De Vries, H., Mutationstheorie. Leipzig 1901.
- Druckrey, H., Grundlagen u. Praxis chemischer Tumorbehandlung. 2. Freiburger Symposium. Berlin/Göttingen/Heidelberg 1954.
- Duran-Raynals, F., Med. J. **8**, 490 (1950).
- Fischer-Wasels, B., in: Handb. d. normalen u. pathologischen Physiologie v. A. Belke, G. v. Bergmann, C. Embden u. A. Ellinger. Berlin 1927.
- Graffi, A., Untersuchungen über den Mechanismus der Cancerogenese und die Wirkungsweise cancerogener Reize. In: Abh. Dt. Akad. Wiss. Berlin, Klasse f. Med. Wiss. Jg. 1953, Nr. 1.
- , Arch. Geschwulstforsch. **22**, 7 (1963).
- , u. H. Bielka, Probleme der experimentellen Krebsforschung. Leipzig 1959.
- Hallauer, G., Die Virusätiologie der Tumoren. Bern 1961.
- Huxley, J., Krebs in biologischer Sicht. Stuttgart 1960.
- Lentz, O., Krebs und Vererbung. Arb. Inst. exper. Therapie, Frankfurt a. M. H. **45** (1947).
- Lettré, H., Dt. med. J. **4**, 4 (1951).
- Melzer, N., Schweiz. med. Wschr. **79**, 225 (1949).
- Nothdurft, H., Zschr. Krebsforsch. **56**, 176 (1948).
- Oberling, C., u. M. Guérin, Cancer Res. **2**, 353 (1954).
- Ribbert, H., Die Entstehung des Carcinoms. Bonn 1906.
- Schümmelfeder, N., Münch. med. Wschr. **106**, 1 (1964).
- Shear, M. J., Amer. J. Cancer **33**, 499 (1938).
- Shubik, P., A. R. Goldfarb, A. C. Ritchie u. H. Lico, Nature **171**, 934 (1953).
- Stanley, W. M., Vortr. 3. Nat. Cancer Conf. Detroit, Juni 1956.
- , Krebsarzt **12**, 307 (1957).
- , Naturwiss. Rdsch. **11**, 401 (1957).
- Virchow, R., Die Zellulärpathologie in ihrer Begründung auf physiologischer und pathologischer Gewebelehre. Leipzig 1855.
- , Die krankhaften Geschwülste. Leipzig 1867.
- , Vorlesungen über allg. Pathologie. Leipzig 1882.