

Vorwort.

Der Krebsfrage versuchte man auf den verschiedensten Wegen beizukommen. Nach den bisherigen Erfahrungen scheint es zweifellos, daß der Krebs in den meisten Fällen nicht von heute auf morgen entsteht, sondern daß er eine lange Vorgeschichte hat, daß er durch präkanzeröse Zustände eingeleitet wird. In der vorliegenden Abhandlung behandeln wir die Frage, in welchem Verhältnis die bei Menschen so häufigen Warzen und Papillome zum Karzinom stehen. Ein großer Teil der Warzen wird zweifellos durch filtrierbare Virusarten erzeugt. Bei einer anderen Gruppe scheint die Rolle filtrierbarer Erreger, nach unserem heutigen Wissen, in bezug auf die Entstehung unwahrscheinlich. Die Forschung auf dem Gebiete der karzinogenen Stoffe erbrachte das Ergebnis, daß das Zustandekommen des Karzinoms auf dem Wege über die Warzen vor sich geht. Dies besagt mit anderen Worten, daß zwischen den normalen Zustand des Epithels und den Krebs sich ein Zustand einschalten läßt, in dem die Epithelwucherung eine Analogie zu den Warzen aufweist. Bekanntlich gibt es Stoffe von bekannter chemischer Zusammensetzung, die eine Epithelwucherung von milderem Grad hervorrufen und die auf die Haut oder Schleimhaut des Versuchstieres gebracht, kein Karzinom sondern Warzen, Papillome bzw. Drüsenepithelwucherung zur Folge haben. Es zeigte sich ferner, daß das mehrschichtige Plattenepithel der Haut, die Auskleidung der Schleimhäute bzw. das Zylinderepithel der Drüsen gegen die verschiedenen karzinogenen Stoffe in verschiedenem Grade



empfindlich ist. Auf Grund der hier entworfenen Überlegungen sowie der bisherigen Erfahrungen erscheint es angezeigt, das Verhalten der Warzen, Papillome und Karzinome miteinander zu vergleichen und die zwischen ihnen bestehenden Zusammenhänge, Analogien und Übergänge zum Gegenstand eingehenderer Überprüfungen zu machen.

Einleitung.

Es gibt viele Menschen, deren Körper mit Warzen besät ist. Mag auch ein großer Teil dieser als Folge irgendeiner Hautkrankheit entstanden sein, so sind sie dennoch größtenteils als selbständige Veränderungen der Haut anzusehen. In unserer Abhandlung wollen wir alle jenen Hautkrankheiten, als deren Folge etwa Warzen auftreten können, wie z. B. Tbc. verrucosa cutis u. dgl., außer acht lassen und uns nur mit jenen Verrucaarten befassen, die als selbständige Erscheinungen in Betracht kommen. Eine zweifellos selbständige Warzenart stellt die Verruca vulgaris, oder dura dar, zu der die Verruca plana juvenilis in enger Beziehung steht. Noch häufiger als die V. vulgaris ist die V. senilis. Die Haupttypen der Warzen haben alle ihre Untergruppen, doch spielen diese in bezug auf ihre Häufigkeit und somit auch ihre Bedeutung eine untergeordnete Rolle. Neben der Verruca vulgaris und der V. senilis gibt es noch eine recht häufige Form der Warzen, die im vorgeschrittenen Alter auftritt, es ist dies die Verruca des Handrückens, die von *Unna* den Namen V. dorsi manus erhalten hat. Am Handrücken kann zweifellos auch die V. plana juvenilis bei jugendlichen Individuen in Erscheinung treten, doch gehört die V. dorsi manus — obwohl sie ähnliche flache Gebilde zeigt — meist dem vorgeschrittenen Alter an. Unserer eigenen Erfahrung nach stellen die Vv. seniles, dorsi manus und vulgares die häufigsten Verrucaarten dar. Einen weiteren Gegenstand unserer Untersuchungen bildete noch das beim Menschen in der Umgebung der Augen, am Hals oder in der Achselgegend, manchmal in der Mehrzahl vorkommende Molluscum pendulum oder Fibrokeratom.

Das *Condyloma acuminatum* und die *Verruca vulgaris* wurden im J. 1847 von *Krämer* unter der gemeinsamen Bezeichnung Papillom zusammengefaßt. Diese Benennung wurde von den führenden Pathologen mit Recht abgelehnt. *Virchow* sagt in seinem Werk „Die krankhaften Geschwülste“, „... daß die Geschwulst ihrem Wesen nach bindegewebig ist und nur in papillärer Form auftritt. Der generische Name muß also Fibroma sein und das papilläre kann nur als adjektivischer Zusatz gebraucht werden...“ *Unna* schreibt in seinem Lehrbuch über die Hautkrankheiten folgendes: „... Die Papille ist pathologisch nur ein ‚Grenzphänomen‘, kein selbständiger, ‚histioider‘ Typus...“ Der Auffassung *Virchows* schlossen sich *Ribbert* ferner *Borst* und von seiten der Tierärzte *Kitt* an. *Borst* faßte unter dem Namen „harte Papillome“ die *Verrucae*, die papillären *Naevi* sowie das *Condyloma acuminatum* und das *Cornu cutaneum* zusammen. Zu den weichen Papillomen zählte er die mit mehrschichtigem Plattenepithel oder mit Zylinderepithel bedeckten Gebilde der Harnblase, des Nierenbeckens, der Nasenhöhle, des Magendarm-Kanals, der Gallenwege und der Genitalien. Die Benennung „Papillom“ hat sich dennoch allgemein eingebürgert, da diese Bezeichnung die charakteristische äußere Erscheinungsform ausdrückt.

Seit langem besteht die Streitfrage, ob bei den Papillomen und fibroepithelialen Geschwülsten die Geschwulstbildung vom Bindegewebe oder vom Epithel ausgeht. *Ribbert* vertrat die Ansicht, daß bei der Entstehung der Papillome — ebenso wie bei den Karzinomen — das mesoblastische Gewebe eine führende Rolle spiele. Nach *Birch-Hirschfeld* hingegen bildet die Epithelwucherung den primären Faktor. *Pfannenstiel* nahm an, daß bei den papillären Geschwülsten der Ovarien die Epithelwucherung das Primäre, die Veränderung des Bindegewebes das Sekundäre sei. Nach *Steiner* spielt bei der Entstehung der Papillome und Kondylome die Epithelwucherung eine formative Rolle. Zu demselben Schluß gelangten *Eberth* und *Kaltenbach* in bezug auf die Papillome der Tube, sowie *Kürsteiner* in bezug auf die papillären Geschwülste des Uterus und der Harnblase. *Auspitz* hält auch — insbesondere auf Grund der Untersuchung der warzenförmigen Hautgeschwülste — die Epithelwucherung für primär.

Von dem letztgenannten Verfasser stammt die Bezeichnung „Akanthose“, worunter man bekanntlich Hautveränderungen zu verstehen hat, die im wesentlichen eine Vermehrung der jungen, noch nicht verhornten Epithelzellen, insbesondere der Zellen der Stachelschicht darstellen. Zu dieser Gruppe gehören die *Verrucae* und *Condylomata*. Nach dem gesagten glauben wir uns der Auffassung anschließen zu sollen, wonach bei der Entstehung der Papillome die Epithelwucherung die primäre Rolle spielt.

Jadassohn zählt die *Verruca dura*, die *Verruca plana*, das *Condyloma acuminatum* und sogar auch die *V. senilis* zu den gutartigen, infektiösen Epitheliomen. *Wegelin* rechnet die *Verrucae* und die diesen ähnlichen Gebilde, wie z. B. die *Condylome*, entschieden zu den Geschwülsten. Seiner Meinung nach widerspricht es nicht dem geschwulstartigen Charakter; daß bei einigen Warzen deren infektiöser Ursprung nachgewiesen werden konnte.

Bei der Forschung auf dem Gebiete der Warzen und Papillome ist zu beachten, daß diese auch unter den Tieren stark verbreitet sind. Neben den Warzen und Papillomen der Rinder, Pferde, Hunde, Katzen und Gensen konnte man in neuester Zeit insbesondere in bezug auf die Geschwulst-Forschung die wichtigsten Feststellungen bei der infektiösen Papillomatose der Hasen gewinnen. Außerdem kommen Warzen auch bei niedrigeren Tieren vor.

Die wichtigste Frage ist die Ätiologie der Warzen und Papillome. Diese hat nicht bloß an sich sondern auch in bezug auf die Frage der Geschwülste im weitesten Sinne große Bedeutung. Für gewisse Arten derartiger Veränderungen konnte man feststellen, daß sie durch die Infektion mit einem filtrierbaren Virus zustandekommen. Die ätiologische Rolle der filtrierbaren Erreger konnte in erster Linie bei der *Verruca vulgaris* erwiesen werden. An einen ähnlichen ätiologischen Faktor muß man bei dem *Condyloma acuminatum* denken. Von den bei Tieren vorkommenden Warzen konnte die ätiologische Rolle eines filtrierbaren Virus bei den Papillomen der Maulschleimhaut der Hunde, bei der Papillomatose der Gensen sowie der Hasen nachgewiesen werden. Es wäre aber ein Fehler, bei jedem Papillom oder jeder Warze die Entste-

hungsursache in einem filtrierbaren Virus zu suchen. Auf Grund unserer weiteren Erörterungen läßt sich zweifellos feststellen, daß die durch filtrierbare Virusarten hervorgerufenen Warzen und Papillome sowohl bei Menschen wie auch bei Tieren vornehmlich jugendliche Individuen befallen. Es scheint, daß die warzen-, oder papillomerzeugende Wirkung der filtrierbaren Virusarten in erster Linie im jugendlichen Alter zur Geltung kommt.

Der lokale Stoffwechsel spielt nicht bloß in bezug auf die Regeneration der Gewebe sondern auch im Sinne der Ätiologie der Geschwülste eine wichtige Rolle. Als Ursache der Geschwulstbildung wird immer mehr die lokale Störung des Gewebestoffwechsels angesehen. Das örtliche Verhalten bzw. die örtlichen Veränderungen des Gewebestoffwechsels wurde bisher meist in Verbindung mit den bösartigen Geschwülsten erforscht. *Leupold* u. s. Mitarb. untersuchten die Wirkung der örtlichen Veränderungen des Gewebestoffwechsels auf die Epithelwucherung insbesondere bei Papillomen. Als Versuchstier wurde dabei das Kaninchen verwendet, dem in die Zunge, die Unterlippe oder in die Ohrmuschel gewisse Stoffe injiziert oder dessen Mund mit gewissen Lösungen durchgespült wurde. Zur Verwendung gelangten Injektionen (in die Zunge usw.) von 0,1 ccm verschieden stark verdünnter CaCl_2 -Lösungen sowie Mundspülungen mit CaCl_2 in Abständen von 4–6 Wochen. An der Spitze, an der oberen oder unteren Fläche der Zunge der Tiere entstanden gegebenenfalls Gebilde, die sich histologisch als Papillome erwiesen. Zur Entstehung bedurfte es im Durchschnitt 4–6 Wochen. Meist genügte eine Injektion, um ein Papillom zu erzeugen. Die entwickelten Gebilde blieben mehrere Wochen oder Monate bestehen, wurden dann kleiner und verschwanden. Gebilde, in denen es zu einem fortschreitenden Wachstum gekommen wäre, konnten nicht erzeugt werden. Die Wirkung anderer Salze, wie z. B. NaCl , KCl , MgCl_2 blieb hinter der des CaCl_2 zurück. Nach Injektionen unter die Haut der Ohrmuschel entstanden bei den Versuchstieren keine Papillome.

Rondorf untersuchte, welche Wirkung durch das wiederholte Einspritzen der Salzlösungen in die Zunge ausgeübt werde. Er prüfte ferner die papillomerzeugende Wirkung or-

ganischer Stoffe sowie der Kombination von organischen Stoffen mit Salzlösungen; als organische Stoffe dienten Leuzin, Glykogen und Cholesterin. Mit Hilfe der in gewissen Zeitabständen wiederholten Salzinjektionen konnten Papillome erzeugt werden und auch nach den Injektionen von organischen Stoffen entstanden. Gewächse; die Wirkung der organischen Stoffe auf die Epithelwucherung stand in einem umgekehrten Verhältnis zu ihrer Konzentration. Blieb bei der Verwendung stark konzentrierter organischer Stoffe die Papillombildung aus, dann konnte diese durch die Verabreichung von Salzlösungen gefördert werden.

Voss untersuchte die papillomerzeugende Wirkung von Lezithin, Lezithin-Cholesterin-Mischung und Casein, ferner auch die Wirkung dieser Stoffe bei der Kombination mit Salzlösungen. Die Reizwirkung des Lezithins ist geringer als jene der Salzlösungen. Mittels der Mischung von Lezithin und Cholesterin konnten keine Papillome erzeugt werden, da sich die Wirkungen dieser beiden Stoffe aufheben. Casein zeigte geringe Reizwirkung, die durch CaCl_2 gesteigert werden konnte.

Aus den bisher beschriebenen Versuchen darf man mit großer Wahrscheinlichkeit darauf schließen, daß gewisse Arten der Warzen und Papillome durch die in den Geweben entstandenen Stoffwechselprodukte, nach allen Anzeichen durch Stoffe bekannter chemischer Struktur, erzeugt werden. An eine die Epithelwucherung hervorrufende Wirkung solcher Stoffe hat man auch bei der Verruca senilis zu denken.

Für die Ätiologie der Warzen und Papillome ist auch noch der Umstand von Bedeutung, daß solche Gebilde, auch angeboren sein können. Bornemann beobachtete laryngeale Papillome bei einem 14 Monate alten Kind, das von der 6. Woche seines Lebens angefangen heiser war; man darf daher annehmen, daß die Papillome angeboren waren. Wamibuchi beschreibt ein Larynx-Papillom bei einem 2 jährigen Kind, das von Geburt an heiser war, woraus W. darauf schließt, daß es sich auch hier um eine angeborene Veränderung handle.

Noch überzeugender als die Erfahrungen bei menschlichen Warzen und Papillomen sprechen die Beobachtungen bei Tieren für den kongenitalen Charakter dieser Veränderungen. Pirl konnte am Hals eines Fohlens angeborene Warzen be-

obachten, doch kann dieser Fall mangels des histologischen Befundes nicht als genügend beweiskräftig anerkannt werden. *Trolldenier* fand an der Ohrmuschel eines 4 Monate alten Pferdefötus ein blumenkohlartiges Gewächs, das sich histologisch als Papillom erwies.

Wenn es also wahrscheinlich ist, daß Warzen und Papillome in besonders seltenen Fällen angeboren sein können, dann darf man weiter annehmen, daß in allen anderen Fällen bei ihrem Zustandekommen eine angeborene Disposition eine Rolle spielt. *Vollmer* fand für die ausgebreitete Papillomatose der Haut und der Schleimhäute keine andere Erklärung als die angeborene Disposition. Daß die Vererbung bei der Entstehung der Warzen eine Rolle spielt, konnte sowohl in bezug auf die Menschen wie auch auf die Tiere festgestellt werden. Dies wird auch von *Arzt* und *Fuhs* bei der Besprechung der *Verruca senilis* erwähnt. Wir selbst konnten auch beobachten, daß die *Verruca senilis* bei mehreren Mitgliedern derselben Familie vorkommt, bzw. daß bei den Nachkommen von Menschen, die mit senilen Warzen behaftet sind, wieder senile Warzen auftreten. Die Vererbung konnte auch in bezug auf die Warzen der Tiere festgestellt werden (*Prietsch* und *Giovanoli*).

Warzen und Papillome können schließlich auch noch entsprechend dem Verlauf von Nerven auftreten. Derlei Fälle bezeichnete *Albers-Schönberg* als Papilloma neuropathicum. *Unna* nannte diese Veränderung *Naevus linearis verrucosus*, andere Verfasser wieder sprechen von Nervenmävi. Bekanntlich wird von mehreren Seiten angenommen, daß auch bei der Entstehung des Karzinoms Nerveneinflüsse eine Rolle spielen können (*Oertel*, *Guldberg*).

Überblickt man die vielen Fragen, die sich im Zusammenhang mit den Warzen und Papillomen aufwerfen, dann drängen sich unwillkürlich die vielen Analogien mit dem Karzinom in den Vordergrund. Hier wie dort erscheint es als die wichtigste Frage, was wohl die Epithelwucherung anfachen mag, hier wie dort wird den filtrierbaren Vira sowie chemischen Faktoren eine auslösende Rolle zugeschrieben, wird die Frage der vererbten Anlage behandelt. Unsere diesbezüglichen Kenntnisse sind noch recht mangelhaft; bloß in bezug auf die

Verruca senilis ließ sich über den Organismus der damit behafteten Individuen einiges feststellen.

Die Unklarheit unserer Kenntnisse auf dem Gebiete der Warzen und Papillome wird noch dadurch verstärkt, daß manche im Zusammenhang mit gewissen Warzen gewonnene Feststellungen oft verallgemeinert werden. Es scheint kaum möglich, in diesem Chaos in morphologischer Hinsicht Ordnung zu schaffen, daher kann es unser einziges Ziel sein, die Einteilungen auf Grund der ätiologischen Forschung vorzunehmen.

Unsere Nachforschungen erstrecken sich teils auf die Untersuchung am lebenden Menschen teils auf unser Obduktionsmaterial. Bei rund 1800 Obduktionen richteten wir unser Augenmerk insbesondere auf die *Verrucae*, wobei nicht bloß den *Verrucae* selbst sondern auch dem Organismus des mit Warzen behafteten Menschen besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden konnte. Die makroskopischen Feststellungen wurden durch histologische Befunde ergänzt, denn auch der geübteste Beobachter ist sehr oft nicht imstande, die Zugehörigkeit der Warzen oder der warzenartigen Gebilde ohne histologischen Befund festzustellen. Die Untersuchung der Warzen wurde bisher am Obduktionsmaterial bloß in vereinzelt Fällen ausgeführt, da sich mit dieser Veränderung in erster Linie Dermatologen befassen, die ihre Untersuchungen am lebenden Organismus ausführen. Es ist selbstverständlich, daß man bei der Obduktion bedeutend mehr Warzen untersuchen kann als bei den Exzisionen am Lebenden. Wir untersuchten auch die Warzen an 1560 lebenden Menschen, bei denen nach Möglichkeit Exzisionen ausgeführt wurden.

Außer menschlichen Warzen hatten wir auch reichlich Gelegenheit Rinderwarzen zu untersuchen. Das diesbezügliche Untersuchungsmaterial wurde uns in zuvorkommender Weise durch Herrn Obertierarzt *A. Beck*, dem Direktor des hiesigen städtischen Schlachthauses, zur Verfügung gestellt.

Schrifttum.

- Albers-Schönberg*: Dtsch. med. Wschr. 1895, 21, 350.
- Arzt u. Fuhs*: Die Haut- u. Geschlechtskr., Berlin—Wien, Urban & Schwarzenberg, 1935, 2, 1151.
- Auspitz*: System d. Hautkrankheiten, Wien, 1881, 145.
- Birch-Hirschfeld*: Lehrb. d. path. Anat. 1896.
- Bornemann*: Dtsch. med. Wschr. 1891, 17, 529.
- Borst*: Die Lehre v. d. Geschwülsten, Wiesbaden, Bergmann, 1902, 523.
- Eberth u. Kaltenbach*: Ztschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 1889, 16, 357.
- Giovanoli*: Schw. Arch. Tierheilk. 1913, 55, 317.
- Guldberg*: Congr. Internac. Contra El Cáncer Madrid, 1933, 2/1, 222.
- Jadassohn*: Arch. f. Derm. 1914, 117, 577; 705.
- Kitt*: Lehrb. d. path. Anat. d. Haustiere, 1900.
- Krämer*: Über Kondylome u. Warzen. Göttinger Studien 1847.
- Kürsteiner*: Virch. Arch. 1892, 130, 463.
- Leupold*: Beitr. path. Anat. 1932, 89, 542.
- Oertel*: Canad. Med. Ass. Journ. 1928, 18, 135.
- Pfannenstiel*: Arch. f. Gyn. 1895, 48, 507.
- Pirl*: Berl. tierärztl. Wschr. 1892, 470.
- Prietsch*: Bericht ü. d. Veterinärwesen im Königr. Sachsen, 1908, 53, 68.
- Ribbert*: Das path. Wachstum d. Gewebe, Bonn, 1896.
- Rondorf*: Beitr. path. Anat. 1933, 91, 176.
- Steiner*: Virch. Arch. 1897, 149, 307.
- Trollenier*: Monatsh. f. prakt. Tierheilk. 1904, 15, 202.
- Unna*: Histopath. d. Hautkr. Berlin, Hirschwald, 1894, 685, 786, 1144, 1163.
- Virchow*: Die krankhaften Geschwülste, Berlin, 1863, 1, 340.
- Vollmer*: Arch. f. Derm. 1906, 79, 293.
- Voss*: Ztschr. f. Krebsforsch. 1934, 40, 239.
- Wanibuchi*: Otologia, 1929, 2, 873. Ref. The Cancer Rev. 1930, 5, 676.
- Wegelin*: Jadassohn's Handb. d. Haut- u. Geschlechtskr. Berlin, J. Springer, 1932, 12/2, 6.