

Schlußbetrachtungen.

Bei der Behandlung unseres Gegenstandes wird es klar, daß bei den Warzen und Papillomen der Menschen und Tiere in erster Linie die Frage der Ätiologie von besonderer Wichtigkeit ist. Sowohl beim Menschen wie auch bei den Tieren gibt es Warzen und Papillome, die durch filtrierbare Virusarten hervorgerufen werden. Solche sind beim Menschen die *Verruca vulgaris*, die *V. plana juvenilis*, das *Condyloma acuminatum* und etwa noch das laryngeale Papillom. Ob bei den Papillomen des Auges, Mundes, der Nase, Harnröhre und des äußeren Gehörganges ein filtrierbares Virus eine ätiologische Rolle spielt oder nicht, dies zu entscheiden, ist die Aufgabe weiterer Untersuchungen. In der Tierwelt kommen — wie dies aus den klassischen Forschungen von *Shope*, *Rous* und *Beard* hervorgeht — in erster Linie bei der Ätiologie der infektiösen Papillomatose der Hasen filtrierbare Virusarten in Frage. Außerdem wird die orale Papillomatose der Hunde sowie die Rinderwarze durch ein filtrierbares Virus erzeugt. Sowohl beim Menschen wie auch bei den Tieren werden von Warzen und Papillomen, die ein filtrierbares Virus zur Ursache haben, in erster Linie jugendliche Individuen befallen. Diese Tatsache läßt sich in bezug auf die *Verruca vulgaris*, *V. plana juv.* und das *Condyloma acuminatum*, ebenso aber auch auf die Warzen der Rinder und die orale Papillomatose der Hunde nachweisen. So wie die *Verruca vulgaris* mit zunehmendem Alter verschwindet, verschwinden auch die durch ein filtrierbares Virus hervorgerufenen Warzen und Papillome der Tiere im höheren Alter. Jene Papillome und Warzen, deren Virus-Ätiologie am meisten als erwiesen zu betrachten ist, lassen sich oft durch das Filtrat nicht übertragen, oder zumindest mißlingt der serienweise Überimpfungsversuch. Zweifellos sind die die Warzen und Papillome hervorrufenden

Virusarten arteigen, d. h. sie sind nur innerhalb der entsprechenden Tiergattung pathogen. Diese Arteigenheit scheint jedoch nicht immer ganz streng zu sein; so dürfte die Annahme berechtigt sein, daß z. B. die Euterwarzen der Kühe durch das filtrierbare Virus der *Verruca vulgaris* hervorgerufen werden. Ferner hat man sich noch folgende Möglichkeit vor Augen zu halten: Entstehen bei der Überimpfung gewisser Warzen oder Papillome experimentelle Warzen oder Papillome, dann beweist dies noch nicht das Vorhandensein eines filtrierbaren Virus. Die Warzen oder Papillome können nämlich einen chemischen Stoff enthalten, der die Epithelwucherung hervorruft und sich vom Virus darin unterscheidet, daß er bei der Überimpfung bloß verdünnt aber nicht reproduziert wird. Letzten Endes kann das Virus der Warzen und Papillome auch nur einen chemisch wirksamen Stoff darstellen.

Die Papillome der Harnblase entstehen zweifellos auf die Einwirkung von chemischen Verbindungen, deren chemische Struktur zum Teil bekannt ist. Wenn diese Stoffe auch in den Organismus der Anilinarbeiter von außen gelangen mögen, muß man doch in bezug auf die Ätiologie der vom Anilin unabhängig entstehenden Blasenpapillome damit rechnen, daß auch innerhalb des Organismus Stoffwechselprodukte entstehen können, die die Wucherung des Blasenepithels auslösen.

Die häufigste Warzenform des Menschen ist die *Verruca senilis*. Die Untersuchungen, die wir zur Klärung der Ätiologie dieser Warzenart ausführten, sprechen entschieden gegen die Virus-Ätiologie. Wir gelangten einerseits auf dem Wege experimenteller Untersuchungen andererseits nach theoretischer Überlegung zu der Überzeugung, daß bei der Ätiologie der senilen Warzen die Ausscheidung von Stoffen, die die Epithelwucherung hervorrufen, durch die Talgdrüsen eine Rolle spielt. Betrachtet man nun die senilen Warzen und die Blasenpapillome als Epithelwucherungen, die durch chemische Stoffe hervorgerufen worden sind, dann lassen sich diese beiden Formen jenen Epithelwucherungen entgegenstellen, die ihre Entstehung einem filtrierbaren Virus zu verdanken haben. Die Vermehrung der senilen Warzen mit zunehmendem Alter weist darauf hin, daß gewisse, die Epithelwucherung erzeugende Stoffe im fortgeschrittenen Alter im Organismus häufiger und in größerer

Menge entstehen. Während also die *Verruca vulgaris* auf die Einwirkung eines von außen auf die Haut gelangten, filtrierbaren Virus entsteht und eine Veränderung des jugendlichen Alters darstellt, kommt die *Verruca senilis* durch chemische Stoffe, die die Epithelwucherung hervorrufen, zustande und nimmt mit dem Fortschreiten des Lebensalters an Häufigkeit zu. Ohne die Bedeutung der Untersuchungen von *Rous* und *Beard* über die Papillomatose der Hasen zu verkennen — wonach ein filtrierbares Virus imstande sein soll, die Bedingungen zur Entstehung des Krebses zu schaffen — glauben wir dennoch, daß im menschlichen Organismus die Bedingungen zur Entstehung des Karzinoms meist nicht durch filtrierbare Virusarten vorbereitet werden. Wie dies auch in einer kürzlich erschienenen Mitteilung von *A. Dietrich* klar zum Ausdruck gelangt, besteht keinerlei Grundlage, das Vorhandensein des mehrfach supponierten spezifischen Krebserregers anzunehmen. Nach unseren eingehenden Nachforschungen auf dem Gebiete der filtrierbaren Virusarten glauben wir nicht, daß diese bei der Entstehung der Karzinome eine wesentliche Rolle spielen. Eine gewisse Rolle kommt den filtrierbaren Virusarten bei der Ätiologie der Kondylome und Papillome zu, doch gehört die bösartige Entartung derartiger Gebilde zu den größten Seltenheiten. Auf der anderen Seite können aber Stoffe, die die Epithelwucherung hervorrufen und deren chemische Struktur z. T. auch heute schon bekannt ist, auch innerhalb des Organismus entstehen bzw. von außen in den Organismus gelangen. Von außen gelangen karzinogene Stoffe bei gewissen Berufskrankheiten in den Organismus; nach unserem Dafürhalten bilden jedoch diese Fälle bloß einen geringen Teil der Krebserkrankungen. Die meisten Krebsfälle stellen höchstwahrscheinlich die Folge der im Organismus selbst entstandenen karzinogenen Stoffe dar.

Bei der eingehenden Untersuchung des Organismus der mit senilen Warzen behafteten Menschen konnten wir feststellen, daß in derselben Weise wie die senilen Warzen mit dem fortschreitenden Lebensalter an Häufigkeit zunehmen, auch die Leukoplakie der Speiseröhre sowie die polypösen Adenome des Dickdarms im höheren Alter stets häufiger auftreten. Die zwischen diesen drei Veränderungen bestehende Analogie läßt

einen engen Zusammenhang zwischen ihnen wahrscheinlich erscheinen. Offenbar üben die die Epithelwucherung hervorrufenden Stoffe im senilen Organismus ihre Wirkung nicht bloß auf der Haut sondern auch an anderen Stellen aus. Wir sind davon überzeugt, daß die Anzeichen der Epithelwucherung im Organismus noch an vielen anderen Stellen zu finden sind, es bedarf bloß der Feststellung ihrer Analogie mit den genannten Veränderungen. *Handley* bemerkte treffend im J. 1930, daß innere Warzen auch an den Schleimhäuten und sogar auch in schmalen Drüsenausführungsgängen vorkommen.

Nach *Fischer-Wasels* ist die Entstehung eines großen Teils der Geschwülste von embryonalen Anlagen erwiesen. Es gibt aber auch erworbene Geschwulstanlagen. Die Bildung dieser erfolgt auf dem Wege der gesteigerten Regeneration in einem Organismus, der zur Geschwulstbildung neigt. *Fischer-Wasels* wollte auch das Wesen der Disposition klären. Seiner Meinung nach läßt sich das histologische Zeichen der Neigung zur Krebsbildung nicht nachweisen, daher wollte er die greifbaren Anzeichen der Disposition auf dem Gebiete der Stoffwechselstörungen suchen. Als Zeichen der karzinomatösen Disposition gilt s. E. die Erscheinung, daß in der Substanz der Haut, Leber und Niere die Oxydation abnimmt, die aerobe und anaerobe Glykolyse hingegen in dem Sinne zunimmt, wie dies *Warburg* in bezug auf das Geschwulstgewebe feststellen konnte. Ein anderes greifbares Zeichen der Krebsdisposition soll die Alkalose des Blutes darstellen, ferner die Vermehrung des Säure-Amidstickstoffgehalts des Blutplasmas. Unsere Feststellung, daß die mit senilen Warzen behafteten Menschen dreimal so häufig an Krebs erkranken als die warzenfreien Individuen, ferner der Umstand, daß in den inneren Organen der mit senilen Warzen behafteten Individuen an mehreren Stellen Zeichen der Epithelwucherung zu finden sind, die mit den in den senilen Warzen vorhandenen Epithelwucherungen eine Analogie aufweisen, stellen Tatsachen dar, die zur morphologischen Feststellung der Krebsdisposition beitragen. Das Erscheinen der senilen Warzen ist der Ausdruck der Krebsdisposition. In je größerer Ausdehnung und Zahl die senilen Warzen erscheinen, desto mehr muß der mit diesen behaftete Mensch als zum Krebs disponiert angesprochen werden.

Vom Gesichtspunkt des Zusammenhanges zwischen Krebs und den Warzen bzw. Papillomen ist von größter Wichtigkeit die Frage der bösartigen Entartung der letztgenannten Gebilde. Über die bösartige Entartung der Papillome äußert *Borst* die Ansicht, daß die karzinomatöse Metamorphose der Papillome und Adenome niemals in dem Sinne zu verstehen sei, daß eine Zeit lang ein typisches Papillom besteht, dessen Zellen sich plötzlich bösartig verändern, sondern daß es in malignen Fällen sich schon a priori um eine atypische — bösartige — Form handeln mag, die aber anfangs die Form des Papilloms angenommen hatte. Seiner Ansicht nach kann eine Geschwulst unter dem Einfluß von wachstumshemmenden Faktoren eine Zeit hindurch ein gutartiges Verhalten aufweisen; sobald aber die Hemmung aufhört, ändert sich der Charakter des Wachstums. *Borst* hebt noch hervor, daß es Kombinationen von gutartigen und bösartigen Geschwülsten gebe, bei denen die eine Form mit der anderen nichts zu tun hat. *Deelman* (2) befaßte sich eingehend mit dieser Frage. Er führt die dualistische Auffassung *Albrecht's* an, wonach zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten ein so gewaltiger Unterschied bestehe, daß diese beiden Veränderungen in jeder Hinsicht strengstens voneinander zu trennen sind. Die Forschung der letzten Jahre konnte feststellen, daß aus miteinander normal zusammenhängenden Epithelzellen in gleicher Weise gutartige und bösartige Geschwülste entstehen können.

Bei unseren Nachforschungen auf dem Gebiete der Warzen und Papillome untersuchten wir die Möglichkeit der karzinomatösen Entartung jeder einzelnen Form dieser Gebilde. Zur karzinomatösen Entartung der *Verruca vulgaris* besteht bloß sehr geringe Möglichkeit, insbesondere deshalb, weil diese Warzenform im vorgeschrittenen Alter selten vorkommt, bzw. in diesem Lebensalter meist spontan verschwindet. Die Entartung des *Condyloma acuminatum* und des laryngealen Papilloms hingegen kann vorkommen. Die im Gesicht vorkommende Form der senilen Warze kann krebsig entarten. Unsere statistischen Nachforschungen konnten erweisen, daß bei Individuen, die mit senilen Warzen behaftet sind, Ösophagusleukoplakie sowie polypöse Adenome des Dickdarms vorkommen. Während die karzinomatöse Entartung der senilen

Warzen und der Ösophagusleukoplakie zu den selteneren Erscheinungen gehören, entarten die polypösen Dickdarmadenome verhältnismäßig häufig. Zwischen den Papillomen der Harnblase, der Mund-, Nasen- und Kehlkopfschleimhaut besteht in bezug auf ihr Verhalten eine große Ähnlichkeit. Wie man bei der Einteilung der Harnblasenpapillome die Formen „bignes papilläres Fibroepitheliom“, „Fibroepitheliom mit unregelmäßiger Epitheldecke“ und „Carcinoma papilliforme“ unterscheidet, kann man auch zwischen die gutartigen Papillome und die papillösen Karzinome des Mundes, des Kehlkopfes und der Nasenhöhle eine Papillomform einschalten, bei der histologisch die Atypizität des Epithels nachweisbar ist. Hierher gehören jene Gebilde, die *Reuys* bei der Besprechung der Nasenpapillome als „Grenzfälle“ bezeichnet. Bei Warzen und Papillomen können demnach allmähliche Übergänge von gutartigen Geschwülsten über den präkanzerösen Zustand bis zum Krebs beobachtet werden. Die histologischen Merkmale, die bei präkanzerösen Papillomen nachzuweisen sind, d. h. atypische Größe der Zellkerne, Vermehrung der amitotischen und mitotischen Zellteilungsformen und mehrkernige Zellen zeigen alle eine Analogie zu den histologischen Veränderungen, wie sie im präkanzerösen Zustand der Haut und insbesondere beim Keratoma senile zu finden sind. Wie in der atypischen Epithelschicht des Keratoma senile eine ödematöse Quellung nachzuweisen ist, findet sich diese auch im Epithel gewisser präkanzeröser Papillome. *W. Sampson Handley* schreibt der Veränderung der Lymphgefäße bei der Entstehung der Papillome eine ätiologische Rolle zu; dadurch soll es zur Schwellung der Bindegewebe-Papillen und zur Überernährung des Epithels kommen. Seiner Ansicht nach ist die Lymphstauung die Ursache der nach der Röntgen-Dermatitis auftretenden Papillome und die Lymphstauung soll auch jene Papillome hervorrufen, die *Findlay* nach der intensiven Ultraviolett-Bestrahlung der Mäuse entstehen sah. (Vgl. auch *Putschar* und *Holtz*).

Das Verhalten der Warzen und Papillome bietet ein deutliches Beispiel dafür, wie aus einem gutartigen Tumor ein bösartiger werden kann; ebenso kann auch bei gewissen Berufskrankheiten die anfangs gutartige Epithelwucherung

allmählich in eine bösartige übergehen. Die „Beschäftigungs-Karzinome“ der Haut wie der Paraffinkrebs, der Krebs der Brikettarbeiter sowie der Baumwollspinnerkrebs wird durch das Auftreten von Warzen eingeleitet (*Roussy* und *Héraux*).

Zwischen der karzinomatösen Entartung der Warzen und Papillome und der Entstehung des Teerkrebses besteht ebenfalls eine Analogie. Seitdem *Yamagiwa* und *Ichikawa* zeigen konnten, daß an der Haut der Kaninchen und Mäuse Krebs entsteht, wenn man diese längere Zeit hindurch mit Teer bestreicht, wurde durch *Murray, Leitch* (1), *Woglom, Deelman* (1), *Teutschländer, Bierich, Roussy, Leroux* und *Peyre* einheitlich nachgewiesen, daß dem Teerkrebs die Entstehung von Hautwarzen voraus geht. Wird die Haut der Mäuse in der gewohnten Weise mit Teer bestrichen, dann entwickeln sich in 2—3 Monaten Teerpapillome; wird die Teerbestreichung fortgesetzt, so entsteht ein Karzinom. Die Untersuchungen von *Kreyberg* ergaben ferner, daß der Zeitpunkt des Auftretens der Teerpapillome außer von der Anwendungsart des Teers auch noch von der Mäuseart abhängt.

Die Frage, ob der Teer auf das Epithel oder das Bindegewebe wirkt, ist ebenso noch ungeklärt wie die Frage, ob bei den Papillomen die Veränderung des Epithels oder jene des Bindegewebes das Primäre ist. Interessant ist die Feststellung von *Maisin* auf Grund der Untersuchungen von *Bang* und *Leitch* (2). War die Haut des Versuchstieres entsprechend lange Zeit mit Teer bestrichen worden, dann wird die Entwicklung der Papillome bzw. des Karzinoms auch durch das Aussetzen der Teerbehandlung nicht aufgehalten. Dies spricht dafür, daß die Verwendung des Teers an der Haut bleibende Schädigungen hervorruft, die auch an sich genügen, um das Entstehen eines Karzinoms zu bewirken. *Fischer-Wasels* denkt in derartigen Fällen an die Entwicklung einer allgemeinen Disposition. Wird nämlich an der Haut der durch die Teerbehandlung für Krebs empfänglich gemachten Mäuse eine Brandwunde gesetzt, so kommt es infolge dieser ebenfalls zur Entstehung eines Karzinoms. Nach *Kreyberg* kommt es durch die Teerbehandlung zur Erweiterung der kleinen Hautgefäße, die sich nach genügend lange dauernder Teerbestreichung nicht mehr rückbildet. Seiner Ansicht nach wird die Epithel-

wucherung durch die Überernährung des Epithels, die eine Folge der lokalen Hyperämie darstellt, verursacht. Ebenso wie es vor der Entstehung des experimentellen Teerkrebses an der Haut zur Entwicklung von Warzen kommt, wird auch — nach der Feststellung *Fibiger's* — der Spiropteren-Krebs durch die Epithel-Hyperplasie eingeleitet; dieser folgt die Entwicklung des Papilloms und schließlich entsteht der Krebs.

Hier sind noch die Ergebnisse von *Kennaway* u. s. Mitarb. zu erwähnen. Diese Forscher konnten bei der Untersuchung der karzinogenen Stoffe die Beobachtung machen, daß es solche Stoffe von stärkerer und schwächerer Wirkung gibt. Wird die Haut des Versuchstieres mit diesen Stoffen bestrichen, dann entsteht entweder Krebs oder bloß ein Papillom. Neben der Wirkung des karzinogenen Stoffes hängt es auch von inneren, erblichen Faktoren ab, welche Folgen die Behandlung in dem einen oder dem anderen Falle haben wird. Man muß ferner noch annehmen, daß die Art der entstandenen Veränderung auch davon abhängt, an welcher Stelle die Stoffe eingewirkt haben, die die Epithelwucherung hervorrufen. Auch unter den innerhalb des menschlichen Organismus entstandenen derartigen Stoffen gibt es sicherlich solche mit stärkerer und andere mit geringerer Wirkungskraft. Je nachdem diese auf empfindlicheren oder minder empfindlichen Epithelflächen ausgeschieden werden, gestalten sich auch die Folgeerscheinungen. Die Erforschung dieser ausgeschiedenen Stoffe sowie ihrer Wirkung auf die Epithelwucherung bildet eine unserer weiteren Aufgaben.

Mag es auch der Forderung von *Albrecht, Borst, Deelman* u. a. entsprechen, gutartige und bösartige Geschwülste streng voneinander zu trennen, glauben wir dennoch das richtige zu treffen, wenn wir unsere Arbeit mit dem Schlußwort der letzten Veröffentlichung *Krompecher's*, des großen ungarischen Krebsforschers, beschließen: „... Gleichwie es keine speziellen Geschwulstzellen gibt, dieselben vielmehr den Zellen des Organismus entsprechen, so gibt es auch kein spezielles, von den übrigen Arten des Wachstums verschiedenes erworbenes Geschwulstwachstum oder blastomatöses Wachstum. Vielmehr kommt das schrankenlose Wachstum im Sinne einer latenten Potenz bereits den normalen Zellen von Haus aus zu und eine

Geschwulst, ein Blastom entsteht, wenn diese physiologische Potenz durch innere oder äußere Ursachen ausgelöst wird und in Erscheinung tritt.“

Schrifttum.

- Albrecht*: Verh. Deutsch. Path. Ges. 1904, 8, 89; 1905, 9, 154.
Bang: Compt. Rend. Soc. Biol. 1922, 87, 757.
Bierich: Klin. Wschr. 1922, 1, 2272.
Borst: Die Lehre von den Geschwülsten 1902, 1, 75/a; 2, 520.
Deelman: (1) Zeitschr. Krebsf. 1922, 19, 125.
 „ : (2) Zeitschr. Krebsf. 1932, 37, 383.
Dietrich: Strahlenther. 1931, 42, 913.
Fibiger: Zeitschr. Krebsf. 1913, 13, 216.
Findlay: Lancet 1928, 215, 1070.
Fischer-Wasels: Klin. Wschr. 1932, 11, 1937; 1977; Verh. Deutsch. Path. Ges. 1935, 28, 47.
Handley: Lancet 1930, 218, 1383; The Genesis of Cancer, London, 1931.
Kennaway: Journ. of Path. and Bact. 1924, 27, 233; Biochem. Journ. 1930, 24, 497.
Kreyberg: Virch. Arch. 1929, 273, 367.
Krompecher: Beitr. path. Anat. 1927, 76, 113.
Leitch: (1) Lancet 1922, 1, 131.
 „ : (2) Brit. Med. Journ. 1922, 2, 1101.
Maisin: Annals of Surg. 1931, 93, 180.
Murray: Brit. Med. Journ. 1921, 2, 795.
Putschar und Holtz: Zeitschr. Krebsf. 1930, 33, 219.
Reuys: Zeitschr. Hals-usw. Heilk. 1932, 30, 421.
Roussy, Leroux und Péyre: Presse Med. 1922, 30, 1061.
Roussy und Héreau: Presse Med. 1927, 35, 1574.
Rous und Beard: Journ. Exp. Med. 1934, 60, 701; 723.
Shope: Journ. Exp. Med. 1933, 58, 607.
Teutschländer: Deutsch. med. Wschr. 1922, 48, 439.
Yamagiwa: Virch. Arch. 1921, 233, 235.
Woglom: Arch. of Path. 1926, 2, 533; 709.

Zusammenfassung.

1. Die Untersuchung von 1480 Schulkindern und Universitätshörern im Alter von 6 bis 22 Jahren ergab, daß *Verruca vulgaris* in 88 Fällen — d. s. 5,9 % — anzutreffen war. Bei gewissen Altersstufen — wie im Alter zwischen 6 und 8 bzw. zwischen 12 und 14 Jahren erreichte die *Verruca vulgaris* auch 8%, innerhalb einzelner, kleinerer Gruppen sogar eine Häufigkeit von 20%. Unter 1800 obduzierten Fällen verschiedensten Lebensalters war *Verruca vulgaris* vor Erreichung des 5. Lebensjahres niemals; im Alter zwischen 5 und 14 in 5–6%, zwischen 15 und 24 in 3% und im höheren Alter noch bedeutend seltener zu finden. Die *Verruca vulgaris*, die mit der *Verruca plana juvenilis* identisch ist, das *Condyloma acuminatum* sowie das laryngeale Papillom werden allen Anzeichen nach durch ein filtrierbares Virus hervorgerufen. Alle diese Veränderungen sind Erscheinungen des jugendlichen Lebensalters. Biologisch bezeichnend für dieselben ist ihre Empfindlichkeit gegen Röntgenstrahlen.

2. Das Vorkommen der senilen Warzen wurde an der Haut von 930 männlichen und 870 weiblichen Leichen untersucht. Bei Individuen, die das 25. Lebensjahr noch nicht überschritten hatten, waren senile Warzen nicht zu finden, daher sind von den oben erwähnten Zahlen 405 Männer und 343 Frauen abzuziehen. Vom 35. bis 40. Lebensjahr angefangen kommen senile Warzen häufig vor; die Häufigkeit ihres Vorkommens steht im geraden Verhältnis zum zunehmenden Lebensalter, im Alter über 75 J. waren sie in 62–63 % zu finden. Es ließ sich feststellen, daß die *Verruca senilis* in gewissen Familien häufiger und in einem verhältnismäßig jüngeren Alter anzutreffen ist. Histologisch kann man die senilen Warzen in drei

Gruppen einteilen: bei Gruppe I ist vornehmlich die Hornschicht, bei Gruppe II sind die Zellen der Stachelschicht und bei Gruppe III insbesondere die Zellen des Stratum germinativum vermehrt. Am Rumpf, im Gesicht, an den Oberarmen und Oberschenkeln kommen flache, schildförmige Verdickungen der Epidermis vor, die ebenfalls zu den senilen Warzen zu rechnen sind. Für die senilen Warzen des Gesichts ist histologisch bezeichnend, daß aus dem Stratum germinativum schmale, parallele Epithelzapfen senkrecht in das Bindegewebe wachsen. Zugleich mit den senilen Warzen sind an der Halshaut — seltener an anderen Stellen — anhängselartige Gebilde (Akrochordon, Fibrokeratoma) zu finden, die histologisch aus der Abschnürung der senilen Warzen entstanden zu sein scheinen. In dem den senilen Warzen entsprechenden, also im vorgeschrittenen Lebensalter, treten immer häufiger und in immer größerer Zahl die senilen Warzen des Hand- und Fußrückens auf. Die *Verruca senilis*, die Anhängsel der Halshaut sowie die *Verruca senilis dorsi manus et pedis* stellen allen Anzeichen nach auch ätiologisch einander nahestehende Veränderungen dar. Gegen die Röntgen-Bestrahlung verhalten sich die senilen Warzen refraktär.

Die Versuche, die senilen Warzen von Mensch zu Mensch zu überimpfen, blieben bisher stets erfolglos; die senilen Warzen werden demnach nicht durch eine filtrierbare Virusart erzeugt. Da sie in der Umgebung der hyperplastischen Talgdrüsen auftreten, ist die auslösende Ursache in den durch die Talgdrüsen ausgeschiedenen, die Epithelwucherung hervorrufenden Stoffen zu suchen. Das Auftreten der senilen Warzen zeigt demnach an, daß innerhalb des menschlichen Organismus Stoffe entstehen, die die Epithelwucherung bewirken.

3. Unter 930 männlichen Leichen konnte bei der Obduktion bei 180, unter 870 weiblichen bei 121 Leukoplakie des Ösophagus festgestellt werden. Die Häufigkeit der Ösophagus-Leukoplakie steigt im geraden Verhältnis zum zunehmenden Alter ebenso an, wie dies bei den senilen Warzen festzustellen ist. In der Ätiologie der Ösophagus-Leukoplakie spielt die Syphilis keine wesentliche Rolle. Histologisch läßt sich nachweisen, daß die leukoplakischen Herde um die Mündung der Schleimdrüsen der Speiseröhre angeordnet sind, daher muß

man annehmen, daß beim Zustandekommen dieser Veränderung die durch die Schleimdrüsen ausgeschiedenen Stoffe — nicht aber verschluckte Stoffe — eine Rolle spielen.

4. Polypöse Adenome des Dickdarms waren unter 1100 Obduktionen 110-mal zu finden; auch diese Veränderung nimmt im höheren Alter an Häufigkeit zu. In bezug auf das Auftreten dieser Veränderung besteht somit — was das Verhältnis zum Lebensalter anlangt — ebenfalls eine Analogie zu den senilen Warzen und der Ösophagus-Leukoplakie.

5. Die im Gesicht entstandenen senilen Warzen können mitunter karzinomatös entarten. Von den senilen Warzen ist das Keratoma senile abzutrennen, das im Gesicht und am Handrücken, also auf den unbedeckten Körperstellen auftritt und entschieden eine präkanzeröse Erscheinung darstellt.

6. Da die senilen Warzen, die Ösophagus-Leukoplakie sowie die adenomatösen Polypen des Dickdarms im geraden Verhältnis zum zunehmenden Alter immer häufiger anzutreffen sind, besteht zwischen diesen Veränderungen — in bezug auf die Verteilung auf das Lebensalter — auch zum Krebs eine Analogie. Das Vorhandensein der senilen Warzen, der Ösophagus-Leukoplakie und der adenomatösen Dickdarmpolypen ist als Ausdruck der Neigung des Organismus zum Krebs aufzufassen. Diese Neigung ist umso stärker, je größer die Zahl der genannten drei Veränderungen ist.

7. Auf Grund statistischer Angaben können Individuen, die mit senilen Warzen behaftet sind, dreimal so häufig an Krebs erkranken, als solche, die keine senilen Warzen besitzen.

8. Die beim Rind im jugendlichen Alter auftretenden Warzen und Papillome werden durch ein filtrierbares Virus hervorgerufen. Die Zitzenwarzen der Kühe haben ihre Entstehung allem Anscheine nach dem Virus der *Verruca vulgaris* zu verdanken. Die orale Papillomatose junger Hunde, die Maul-Papillomatose der Gamsen sowie die infektiöse Papillomatose der Hasen werden durch filtrierbare Virusarten erzeugt. Die auf filtrierbare Virusarten zurückzuführenden Warzen und Papillome kommen sowohl beim Menschen wie auch bei den Tieren im jugendlichen Alter vor.

9. Bei den in der menschlichen Harnblase vorkommenden Papillomen muß an die ätiologische Rolle einer chemischen

Schädigung gedacht werden. Die Ätiologie der Papillome des Auges, der Kehle, des Mundes, der Nase und der Harnröhre ist wahrscheinlich nicht einheitlich; einstweilen ist es noch unentschieden, ob auch hier filtrierbare Virusarten eine auslösende Rolle spielen oder nicht. An diese Möglichkeit hat man immerhin auch in erster Linie bei jugendlichen Individuen zu denken. Die karzinomatöse Entartung der aufgezählten Papillome kann vornehmlich im höheren Alter auftreten. Die benignen Papillome gehen auf dem Wege des präkanzerösen Zustandes selten in die maligne Form über.

Die Beurteilung der statistischen Angaben.

Zur Beurteilung unserer statistischen Angaben bedienen wir uns im allgemeinen zweier Verfahren. Bei dem einen werden die Wahrscheinlichkeitswerte durch „ χ^2 “ ausgedrückt, bei dem anderen wird der mittlere Fehler und die erlaubte Schwankung berechnet.

Es würde den Rahmen dieser Arbeit weit überschreiten, wollten wir uns hier mit der Frage der Bewertung der statistischen Angaben eingehend befassen; wir müssen uns daher damit begnügen, hier die Verfahren, die unseren Berechnungen zugrunde liegen, kurz zu schildern:

Die χ^2 -Tabelle, die sich zur Beurteilung der Häufigkeit gewisser Erscheinungen innerhalb verschiedener Gruppen besonders eignet, wurde von *Pearson* berechnet (*Pearl*). Auf der *Pearson*-schen Tabelle wird die Wahrscheinlichkeit durch die Werte χ^2 und P zum Ausdruck gebracht. Der Wert χ^2 ändert sich von 0 bis ∞ , je größer der Wert ist, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit der Werte der vorkommenden Angaben. Die Übereinstimmung der theoretischen mit den Erfahrungs-Angaben wird auf der χ^2 -Tabelle durch P ausgedrückt, dessen Wert sich von 1 bis 0 verändert. Parallel mit der Senkung desselben steigt die Wahrscheinlichkeit. Der dem P-Wert unter 0,05 entsprechende χ^2 -Wert ist signifikant, der einem P-Wert zwischen 0,10 bis 0,05 entsprechende χ^2 -Wert bedeutet Wahrscheinlichkeit. Das „n“ der χ^2 -Tabelle ist stets um eins geringer als die Zahl der miteinander verglichenen Gruppen. Zur Beurteilung der bei unseren statistischen Gruppen gefundenen Häufigkeit wird im allgemeinen der χ^2 -Wert angegeben, und mit den Werten verglichen, welche auf der χ^2 -Tabelle im Werke von *Fisher*: „Statistical Methods for Research

Workers“ angeführt sind. Zur Beurteilung des χ^2 -Wertes ist demnach die χ^2 -Tabelle unentbehrlich. Da es sich meist um den Vergleich der bei zwei Gruppen anzutreffenden Häufigkeit handelt, ist — nach den Angaben der χ^2 -Tabelle — der Unterschied, der zwischen der Häufigkeit der beiden Gruppen besteht, dann wenn der χ^2 -Wert mehr als 3,841 beträgt, tatsächlich signifikant.

In der Formel $\chi^2 = S \left(\frac{x^2}{m} \right)$ bedeutet x = theoretischer Wert minus beobachteter Wert; m = theoretischer Wert; S = Summierungszeichen.

Beispiel:

Von den Individuen über 45 J. hatten 383 Warzen; 109 von diesen waren krebskrank,

von den Indiv. über 45 J. hatten 250 keine Warzen; 28 von diesen hatten Krebs.

Summe 633 davon 137 Krebskranke = 21,642 %	
theoretischer Wert bezogen auf 383 = 82,888	
beobachteter Wert = 109	$\frac{x^2}{m} = 8,225$
theoretischer Wert bezogen auf 250 = 54,105	
beobachteter Wert = 28	$\frac{x^2}{m} = 12,601$
	$\chi^2 = 20,826$

Dasselbe Beispiel, aber auf andere Art berechnet:

Von den Indiv. über 45 hatten 383 Warzen, 109 von diesen auch Krebs,

von den Indiv. über 45 hatten 250 keine W., 28 von diesen Krebs

$n = 383, n' = 250; a = 109, a' = 28;$

berechnet man nun $\frac{1}{a + a'} (an' - a'n)^2$ und dividiert das Ergebnis durch nn' , dann erhält man den Wert χ^2 . Dieser beträgt bei der letzteren Berechnung 20,819, stimmt demnach mit dem nach der obigen Berechnung erhaltenen Wert nahezu überein. Der erhaltene χ^2 -Wert zeigt also an, daß zwischen den mit Warzen behafteten und den warzenfreien Individuen in bezug auf die Häufigkeit des Auftretens des Krebses tatsächlich ein signifikanter Unterschied besteht.

Bei mehreren unserer Tabellen, die die Verteilung irgend-einer Erscheinung auf verschiedene Altersstufen aufzeigen, wurde auch der mittlere Fehler angegeben (*Johannsen, Reichel*). Dieser wurde nach der Formel $m = \sqrt{\frac{p(100-p)}{n}}$ wobei m = der mittlere Fehler, p = Prozent, n = Zahl der untersuchten Fälle innerhalb der betreffenden Altersgruppe bedeuten.

Das dreifache des mittleren Fehlers stellt — sowohl in positiver wie auch in negativer Richtung — die „erlaubte Schwankung“ des Prozentes dar (e. Schw. = $p \pm 3 m$). Die prozentischen Angaben der einzelnen Altersgruppen sind bloß dann im Sinne eines überzeugenden Unterschiedes zu verwenden, wenn die erlaubte Schwankung des für die vorangegangene Altersgruppe gefundenen Prozentwertes durch die erlaubte Schwankung des für die folgende Altersgruppe gefundenen Prozentwertes nicht gekreuzt wird.

Schrifttum

- Fisher*: Statistical Methods for Research Workers. 5th Edition, Oliver and Boyd, London 1934, 89.
Johannsen: Elemente der Exakten Erblichkeitslehre. Fischer, Jena 1926.
Pearl: Introduction to Medical Biometry and Statistics. Second Ed. Saunders Comp. Philadelphia and London 1930, 315.
Reichel: Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiologie 1930, 24, 168.