

## XXVII.

## Kleine Mittheilung.

**Bemerkungen über die Anaplasie von Hansemann's und die Entstehung bösartiger Geschwülste, insbesondere des Carcinoms.**

Von Prof. O. Israel.

Die Scheu vor persönlicher Polemik in wissenschaftlichen Fragen ist weit verbreitet und so tief begründet, dass sie glücklicher Weise nur selten zurückgedrängt wird, meist nur dann, wenn ein ungewöhnlich persönlicher und unberechtigter Angriff erfolgt ist. Diesem Umstande hat Herr v. Hansemann es zu danken, dass er sich erst einmal eine so nachdrückliche Abfertigung zugezogen hat, wie sie ihm jüngst von Lubarsch<sup>1)</sup> zu Theil geworden ist. Wenn ich mich jetzt gleichfalls überwinde, um auf einen derartigen Angriff von Hansemann's zu antworten, so veranlasst mich dazu die sachlich ganz unrichtige Darstellung, welche von Hansemann von unserer Controverse giebt, deren Lösung nicht ohne wissenschaftliches Interesse ist. Der von Herrn von Hansemann angeschlagene Ton ist seine Angelegenheit und für die sachliche Verhandlung mindestens entbehrlich; ich gehe deshalb nicht auf ihn ein.

von Hansemann schreibt neben anderen Aeusserungen, auf die ich wegen ihres geringeren Belangs hier nicht zurückkomme, in der zweiten Auflage seines Buches „Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste“, S. 187: „O. Israel leugnet (314) den Begriff der Anaplasie gänzlich aus Abneigung gegen jede Theorie. Er behauptet, eine Erklärung der Geschwülste geben zu können, ohne theoretische Betrachtungen. Natürlich ist man sehr gespannt, was er vorbringen wird. Es stellt sich dann aber heraus, dass er mit seinen Betrachtungen aufhört, wo die Theorie anfängt. Es ist das natürlich ein sehr einfacher Weg, Theorien zu umgehen, und wenn alle Menschen in dieser Beziehung so genügsam wären, wie O. Israel, so würden wir allerdings auf der idealen Grundlage der reinen Thatsachen stehen. Ob das wohl Alle befriedigen würde? Mich nicht!“

Die Zahl 314 in diesem Citat weist hin auf meinen in der Reihe der Säkular-Artikel der Berliner klin. Wochenschrift erschienenen Aufsatz „Zur Pathologie der krankhaften Geschwülste“<sup>2)</sup>, in dessen Theil III ich für eine consequentere Behandlung der Geschwulstlehre im Sinne und, soweit es

<sup>1)</sup> Die Diagnose der hypernephroiden Nierengeschwülste. Bemerkungen zu Herrn von Hansemann's Aufsatz „Ueber Nierengeschwülste“. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 44, S. 491 ff.

<sup>2)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 28, 29 u. 30.

geht, mit den Methoden des phylogenetischen Transformismus eintrete. Schon früher hat sich von Hansemann auf diese Stelle bezogen in einem Aufsätze „Ueber den Begriff und das Wesen der Anaplasie“<sup>1)</sup>, in dem er sich gegen die von Beneke<sup>2)</sup> gezogenen Consequenzen wendet.

Er schreibt dort: „In einen ähnlichen Fehler, wie Beneke, verfällt O. Israel, der sich in einem kürzlich erschienenen Säcular-Artikel (Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 28) über die Histogenese der krankhaften Geschwülste äussert und dabei meine Hypothese mit den Worten streift: ‚Eine Anaplasie im Sinne eines cytogenetischen Atavismus besteht nicht‘. Auch Israel setzt also, wie Beneke, voraus, dass bei der Anaplasie die Zellen denselben Weg zurückgehen, den sie vorwärts genommen haben. Auf die anderen Differenzen der Auffassung, die zwischen Israel und mir bestehen, behalte ich mir vor, bei anderer Gelegenheit zurückkommen.“

Die beiden Citate enthalten, was meine Aeussierungen betrifft, eine Reihe von Unrichtigkeiten, die ich corrigiren muss, bevor ich das erörterte, was mich veranlasst, von Hansemann's Anaplasie überhaupt abzulehnen.

1. v. Hansemann wirft mir „Abneigung gegen jede Theorie“ vor und sagt 2. dass ich trotz meiner Behauptung „eine Erklärung der Geschwülste ohne theoretische Betrachtungen“ geben zu können, da aufhöre, wo die Theorie anfängt.

Die Stelle, aus der von Hansemann meine Abneigung gegen Theorien folgert, lautet wörtlich (a. a. O.): „Ich ziehe es vor, an einem bestimmten Beispiele zu zeigen, wie sicher uns diese Betrachtungs-Methode durch manche schwierige Klippe hindurch führt, die ich auf diese Weise seit Jahren auch im Unterricht vermeide, ohne zu Hypothesen und umschreibenden Theorien zu greifen“<sup>3)</sup>. Meine Abneigung richtet sich nur gegen Hypothesen beim Unterricht und gegen umschreibende Theorien überhaupt.

Wie weit von Hansemann's Ansicht berechtigt ist, dass ich da aufhöre mit meinen Betrachtungen, wo die Theorie anfängt, mögen Diejenigen entscheiden, welche die Theile IV und V meines in Frage stehenden Artikels entweder im Original gelesen haben, oder sich noch die Mühe machen werden, die dort gegebene Theorie der Histogenese des Carcinoms nachzulesen. Ich bin allerdings der Meinung, dass mir die Darstellung ohne Hypothesen gelungen ist und das, was ich erklären will, nicht etwa einfach umschreibt.

Der Anaplasie von Hansemann's habe ich mich bei dieser Erklärung allerdings nicht bedient aus Gründen, die ich weiter unten erörtern will. Das an sich gut gebildete Wort „Anaplasie“ habe ich freilich verwendet, aber mit der ausdrücklichen Hinzufügung „im Sinne eines cytogenetischen Atavismus“<sup>3)</sup>, den ich für die Erklärung der bösartigen

<sup>1)</sup> Dieses Archiv, Bd. 162, S. 552.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv, Bd. 161, S. 70 f.

<sup>3)</sup> Auch im Original gesperrt.

Geschwülste ebenso verwerfe, wie von Hansemann, während ich jedoch Beneke<sup>1)</sup> beistimme, der das Wort „Kataplasie“ für geeigneter hält, das zu bezeichnen, was von Hansemann Anaplasie nennt.

von Hansemann spricht an verschiedenen Stellen seiner Publicationen von der Anaplasie sowohl als einer Theorie, wie auch von einer Hypothese, und zuletzt mit Vorliebe von einem Begriff. Diese Unklarheit der Definition erschwert an sich die Verwendung der „Anaplasie“ als Ausdruck für Zustände und Vorgänge, die einer ganz präzisen Bezeichnung fähig sind und einer solchen bedürfen, wo es sich um die Aufklärung eines pathologischen Processes auf Grund der ermittelten Zustände handelt. Zwei Gedanken sind es, die von Hansemann zusammengefasst ausdrücken will: „Die Zellen haben an Differenzirung verloren und an selbständiger Existenzfähigkeit zugenommen“ (a. a. O. S. 186) und er betont ausdrücklich „dass Anaplasie nicht einen rein morphologischen Begriff, sondern gleichzeitig auch eine physiologische Bedeutung hat“.

Hier sind zwei Dinge coordinirt, die, meiner Meinung nach, einander nicht gleichstehen, und dies ist einer der Gründe, weshalb uns von Hansemann's Anaplasie kein Mittel zur Erklärung der Entstehung bösartiger Geschwülste geboten hat. Wie ich jüngst auf dem Congress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie<sup>2)</sup> erörtert habe, ist die gesteigerte Fortpflanzungsfähigkeit der Deckzellen das Wesentliche bei der Genese der carcinomatösen Neubildung, die natürlich nicht möglich ist, wenn sich die Zellen nicht ausreichend ernähren. Beides entspricht also ungefähr dem, was von Hansemann als „Zunahme der selbständigen Existenzfähigkeit“ bezeichnet, da die Selbständigkeit in Carcinomen doch gerade an dem Nachwuchs hervortritt. Den Verlust an morphologischer und physiologischer (functioneller) Differenzirung sehe ich, wie ich erwiesen zu haben meine, mit Recht als secundär an; er ist die Folge der durch Anpassung erworbenen und in dem Erbganze gesteigerten, einseitigen Ausbildung der Fortpflanzungs-Tüchtigkeit der Zellen, deren andere Functionen sich gleichfalls anpassen, sich ändern und zum Theil, oder ganz, verloren gehen. Die morphologischen Abweichungen der Zellen sind bei einem grossen Theil der Elemente dadurch zu erklären, dass sie keine Function als Deckzellen mehr haben. Ausbleiben der Verhornung und sonstiger Erscheinungen der regulären physiologischen Entwicklung, Gestalt-Veränderungen, Aenderungen des Zusammenhanges der Zellen unter einander (besonders evident in den von Drüsen ausgehenden Carcinomen) u. s. w., all' das sind Zustände, die sich aus den Bedingungen ergeben, unter denen der krebsige Nachwuchs der Deckzellen entsteht und lebt. Sie bilden Merkmale der Neubildung, bieten aber keine Erklärung für ihre Entstehung. Nicht weil sie „anaplastisch“ sind, machen die Epithelzellen das Carcinom; es bleibt unerklärt, was die Zellen anaplastisch macht. von Hansemann betont deshalb auch, dass seine

<sup>1)</sup> a. a. O., S. 100.

<sup>2)</sup> Verhandl. d. Deutsch. Ges. f. Chirurgie am 2. Sitzungstag, 1902,

Theorie keine aetiologische sei. Aber auch die Histogenese vermag die Anaplasie von Hansemann's nicht aufzuklären; sie umschreibt nur, was wir im Carcinom sehen; grössere Selbständigkeit der Zellen, die an Differenzirung verloren haben, ist zwar eine kurze und zutreffende Charakterisirung, aber eine, wie oben erörtert, für die Erklärung der Histogenese nicht brauchbare, weil unzweckmässige Zusammenfassung nicht gleichgeordneter Dinge.

Wie durch die „Anaplasie“ über das Wesen der bösartigen Geschwülste, so sucht von Hansemann durch ein anderes Wort „Altruismus“ über die Schwierigkeiten desjenigen Verhältnisses hinwegzukommen, das seit Langem als die Correlation der Organe bezeichnet wurde. v. Hansemann schreibt (a. a. O. S. 182): „Hier möchte ich auch an den eigenthümlichen Zusammenhang der Akromegalie mit Geschwüsten der Hypophysis erinnern. In etwa 80 pCt. dieser merkwürdigen Krankheit findet man Hypophysis-Tumoren. Soweit dieselben histologisch untersucht sind, sind dieselben so beschaffen, dass man aus ihnen auf eine Ueberfunction des Organs schliessen kann. Diese von mir schon früher gemachte Angabe wurde auch durch Benda bestätigt. Marie hat bezweifelt, ob die Fälle ohne Hypophysis-Tumor wirklich Akromegalie seien, und ich schliesse mich dem vollständig an. Sicher ist der von O. Israel beschriebene Fall nicht Akromegalie, wenigstens ist er den Beweis dafür vollkommen schuldig geblieben. Der Steigerung der Function in der Hypophysis-Geschwulst entspricht das altruistische Wachsthum des übrigen Körpers.“

Es ist übertrieben, dass in 80 pCt. der Akromegalie-Fälle Hypophysis-Tumoren sich finden. Es liegt ferner kein Grund vor, etwa bei einem Sarcom der Hypophysis auf eine Ueberfunction der Hypophysis zu schliessen. Sternberg<sup>1)</sup> hebt hervor, dass stets ein Sarcom der Hypophysis bei den acut verlaufenen Fällen von Akromegalie gefunden wurde; er kommt zu dem allein logischen Schluss, dass, wenn ein Zusammenhang bestehe, die Aufhebung der normalen Function der Hypophysis die Ursache der Akromegalie sei, da doch das Sarcom die gänzliche Vernichtung des Organs herbeiführt, während von Hansemann das Gegentheil, die Ueberfunction, aufstellt. Weil Marie bezweifelt, ob Fälle ohne Hypophysis-Tumor wirklich Akromegalie seien, und von Hansemann sich dem vollständig anschliesst, soll ich den Beweis, dass der von mir beschriebene Fall<sup>2)</sup> Akromegalie gewesen sei, schuldig geblieben sein. Allerdings fand sich kein Hypophysis-Tumor, aber sonst trafen alle Befunde zusammen, um die klinische Diagnose zu rechtfertigen, die Herr Geheimrath Gerhardt an dem Patienten gestellt hatte. Mit der unerwiesenen Steigerung der Function in der Hypophysis-Geschwulst lässt sich das „altruistische Wachsthum des übrigen Körpers“ nicht besser begründen, als mit dem sicheren Ausfall der un-

<sup>1)</sup> Nothnagel's spec. Path. u. Ther., VII. Bd., II. Theil, Die Akromegalie. Wien, 1897, S. 78.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv, Bd. 164, S. 344.

bekannten Function der Hypophysis in den Fällen, wo das Organ durch eine „heterogene Neubildung, Cyste u. dgl.“<sup>1)</sup> verkleinert oder ganz zerstört ist.

Eine begründete Theorie der Akromegalie vermag ich allerdings nicht zu geben. Wohl aber habe ich kürzlich eine ätiologische Theorie des Carcinoms erörtert<sup>2)</sup>, dass nemlich durch die verschiedenartigsten, lange genug recurrirenden Schädigungen, welche zu unbedeutenden Discontinuitäten der Deckzellenlagen führen, die Nachbarn der geschädigten Zellen in Folge ihrer in Permanenz erhaltenen Ersatzthätigkeit eine einseitige Steigerung ihrer Fortpflanzungs-Tüchtigkeit erlangen; diese ermöglicht eine zeitlich und räumlich excessive Nachkommenschaft. Vermag der reguläre oder der durch pathologische Vorgänge (Alter, entzündliche und andere Processse) herabgesetzte Widerstand seitens der Binde-substanz die Deckzellen-Neubildung nicht zurückzuhalten, so wirkt die Neubildung destruirend und findet die Möglichkeit, sich unter den gegebenen Bedingungen im ganzen Körper zu verbreiten. Die durch die Wachsthum-Verschiebung der neugebildeten Zellen entstehenden Schädigungen der Binde-substanz und des Parenchyms der Organe, ebenso wie die Verluste der neugebildeten Theile selbst durch regressive Vorgänge, bieten die Ursachen für die fernere Auslösung von Zelltheilungen, denn es entstehen so Continuitäts-Trennungen, sowohl im Epithel (Endothel), als auch in der Binde-substanz, die, wie sie dies bei den regenerativen Processen thun, auch hier Zelltheilungen hervorrufen. Durch ihre eigenen Effecte wird die Neubildung weiter im Gang gehalten: es besteht, nachdem die durch Anpassung und Vererbung besonders fortpflanzungstüchtig gewordenen Zellen einmal in die Basis eingedrungen sind, ein *Circulus vitiosus*, der die Intensität und Extensität des carcinomatösen Wachsthums-Processes unter Umständen bis zum Tode des Individuums noch steigert.

Durch diese histogenetische und ätiologische Theorie finden auch die Zustände und Vorgänge ihre Erklärung, welche von Hanse-mann als Anaplasie zusammenfasst. Die weitere Forschung aber wird nur erfolgreich sein, wenn sie sich nicht die Auffindung von Krebsparasiten, insbesondere krebserregenden Protozoen, und den Nachweis, dass Carcinom, Sarcom u. s. w. Infections-Krankheiten seien, zur Aufgabe macht, sondern wenn sie den Mechanismus der biologischen Vorgänge und im Einzelfall, wo sie noch nicht mit Sicherheit feststehen, die Momente aufzuklären sucht, welche die pathologische Wucherung an dem Primärherd hervorrufen. Dies gilt für alle Formen der Proliferations-Geschwülste.

<sup>1)</sup> Vgl. Sternberg, a. a. O.

<sup>2)</sup> Im Druck, Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 67.