

Ziegler, Lehrb. d. Allgem. Patholog. u. Patholog. Anatom. 10. Aufl., I. Bd., S. 216. Jena 1901.

Zimmermann: Hufelands Journal, fortges. v. Busse, 1843, St. III. Sept. S. 57.

— Zur Physiologie der Pneumonie. Prager Vierteljahrsschr. 30. Bd.

Zwinger: De sero sanguinis perpetuo lacteo in viro. Ephem. Dec. III., Ann. II. S. 144.

IX.

Zur Ätiologie und Biologie der Geschwülste.

Von
O. Israel.

I. Über Parasitismus in den Geschwülsten¹⁾.

Nachdem die Ätiologie der Infektionskrankheiten durch den Nachweis von krankheitserregenden pflanzlichen Mikroorganismen bei einem großen Teile der zu dieser Gruppe gehörigen Affektionen eine weitgehende Aufklärung gefunden, wandte sich das Interesse der Forscher in steigendem Maße der Frage nach der Ätiologie der Geschwülste zu. War doch auch für manche der bis dahin diesem Gebiete zugerechneten Neubildungen der Krankheitserreger gefunden worden! Tuberkulöse und lepröse Tumoren, Lupus und Rotz, welche Virchow zusammen mit der syphilitischen Gummigeschwulst in seiner großen Geschwulstlehre behandelt, schieden seitdem aus der Reihe der echten Geschwülste aus. Auch die Gummigeschwulst wird heute kein Patholog mehr in die alte Kategorie stellen, obwohl der Krankheitserreger des Syphilis noch nicht festgestellt ist.

Hat sich hierdurch das Gebiet der Proliferationsgeschwülste etwas eingeschränkt, so besteht dennoch eine so große Vielseitigkeit der Formen und der Biologie dieser Neubildungen, daß der Patholog, der gewohnt ist, die verschiedenen Krankheiten als Reaktionen des Körpers auf die Einwirkung verschiedener

¹⁾ Einleitender Bericht für die III. Sektion des XIV. internationalen medizinischen Kongresses in Madrid vom 20.—30. April 1903.

krankmachender Reize anzusehen, keine einheitliche Ätiologie der Tumoren erwarten darf.

Für die gutartigen Geschwülste ist nur ganz ausnahmsweise der Versuch gemacht, sie durch den Nachweis eines lebenden Krankheitserregers den Infektionskrankheiten anzureihen; solche Aufstellungen — ich nenne nur die Lipombazillen Vedelers — sind schnell der Vergessenheit anheimgefallen; die Pathogenese gutartiger Neubildungen bietet im allgemeinen zu wenig Analogien mit Infektionen, als daß die Versuchung nahe läge, ihre wissenschaftliche Erforschung in dieser Richtung anzugreifen. Die Frage des Parasitismus der Geschwülste ist somit lediglich einesolche der bösartigen Tumoren. Diese bieten sämtlich in der Art ihres primären Auftretens und ihrer Ausbreitung im Körper vieles, was an den Entwicklungsgang des Karzinoms erinnert. An Karzinom und Sarkom schließen sich ganz vorzugsweise die in Betracht kommenden Untersuchungen an und ich werde mich deshalb im folgenden mit meinen speziellen Hinweisen auf diese beiden Hauptgruppen beschränken, ohne indeß außer acht zu lassen, was ja jeder weiß, daß auch aus der Kategorie der für gewöhnlich gutartigen Neubildungen ausnahmsweise dieser oder jener Fall bösartigen Charakter annimmt.

Es ist wohl keine Art von Schädigungen, denen der menschliche Körper während des Lebens ausgesetzt ist, freigeblieben von dem Verdacht, den Anlaß zur Bildung von Geschwülsten geben zu können. Insbesondere haben sich die pflanzlichen Mikroorganismen gegen die Beschuldigung wehren müssen, daß sie Geschwülste hervorriefen. Im ganzen ist ihnen der Unschuldsbeweis nicht schwer geworden. Dank den Fortschritten der Bakteriologie ist die von R. Koch aufgestellte Beweiskette ausreichend, um mit Sicherheit eine Entscheidung über die ätiologische Bedeutung eines Mikroorganismus zu treffen, sobald eine positive Feststellung für jedes Kettenglied vorliegt.

Freilich befinden sich unter den Infektionskrankheiten auch einige, bei denen die Beweiskette nicht zu schließen war und deren bakterielle Ätiologie trotzdem wohl allgemein anerkannt wird, z. B. die Lepra. Bei ihr ist das erste Moment, der Nachweis der Mikroorganismen in dem kranken Körper über allem Zweifel, aber die Reinkultur der Bazillen und die Übertragung der Krank-

heit durch Reinkultur sind bisher nicht gelungen. Da es jedoch bei der Lepra sicher ist, daß wir es mit einer Infektionskrankheit zu tun haben, und die Bazillen in den erkrankten Geweben meistens in größter Massenhaftigkeit vorhanden sind, und ferner die Analogien der verwandten Reaktionen mit anderen chronischen Infektionskrankheiten der Argumentation zu Hilfe kommen, so darf trotz des Fehlens zweier Kettenglieder auch eine strenge Kritik sich zufrieden geben.

Ist eine solche Annahme bei einer sicheren Infektionskrankheit gestattet, so ist eine derartig defekte Beweisführung jedoch nicht zulässig bei der Frage nach der parasitären Ätiologie von Geschwülsten.

Bisher ist für keine der echten Geschwülste der Beweis erbracht, daß sie als das Produkt eines Infektionsvorganges entsteht. Wird nun in einer solchen Neubildung ein bekannter Parasit gefunden, so ist die strikte Führung des Beweises notwendig, um seine pathologische Bedeutung und damit überhaupt erst die infektiöse Natur der Erkrankung festzustellen.

Die Frage des Parasitismus der Geschwülste hat aber noch ein ganz anderes Gesicht dadurch angenommen, daß auch Befunde, welche nicht den gut bekannten Lebewesen zugezählt werden konnten, als krankheitserregende Parasiten gedeutet wurden. Unter diesen Befunden steht für die Mehrzahl sogar noch der Beweis aus, daß es sich überhaupt um körperfremde Produkte, um schmarotzende Mikroben handelt.

Das, was über den Parasitismus der Geschwülste in der Literatur niedergelegt und an Belegstücken in gelehrten Versammlungen gezeigt worden ist, läßt sich in zwei Gruppen von Befunden einteilen:

1. solche, deren parasitäre Natur erwiesen ist;
2. solche, deren parasitäre Natur nicht erwiesen ist.

Der ersten Gruppe gehören eine Reihe von Befunden an, die pflanzlicher Natur sind. Ihrem Vorkommen in ulcerierten Geschwülsten kann ein ätiologisches Gewicht ohne weiteres abgesprochen werden, und sie fallen für unsere Betrachtung aus. Wiederholt aber wurden im Gewebe nicht ulcerierter Geschwülste Blastomyceten gesehen, in einer kleinen Zahl von Fällen auch

durch Kultur isoliert. Freilich gehören Saccharamyceten zu denjenigen Mikroorganismen, welche in gewissen Laboratorien und bei Benutzung für sie besonders günstiger (z. B. zuckerhaltiger) Nährböden die häufigsten Verunreinigungen darstellen. Sie können sich auch bei anscheinend korrekter bakteriologischer Technik leicht einschleichen und kommen selbst auf wenig geeigneten Nährböden, besonders bei langdauernder Aufbewahrung der Kultur gelegentlich noch sehr spät zur Beobachtung. Wird auch für die zweifelhaften Hefefunde das Vorhandensein der Blastomyceten im Gewebe und ihre korrekte Isolierung in der Reinkultur als tatsächlich angenommen, so fehlt doch der Beweis durch die spezifische Infektion des Versuchstieres auch bei ihnen. Zwar waren unter den so beobachteten Sproßpilzen auch Formen, die bei verschiedenen Tierarten pathogenetisch wirkten. Es ist vielfach behauptet worden, daß von ihnen im Experimentaltier Tumoren erzeugt worden seien, erwiesen ist aber niemals, daß aus einem Karzinom gezüchtete Hefestämme wieder ein Karzinom, von einem Sarkom erhaltene Sarkom erzeugt hätten; ja es gibt sogar einen Fall, wo Sarkom durch Karzinomhefen hervorgebracht sein soll (Leopold). Wie bereits erörtert, würde nur die Entstehung einer gleichartigen Geschwulst einen Beweis erbringen, und wir müßten diesen Versuchen die Anerkennung versagen, selbst wenn sich deren richtige Deutung nicht aus den Erfahrungen ergäbe, die mit pathogenen Hefen gemacht sind. So hat es sich denn gezeigt, daß diejenigen Hefezellen, welche im Körper des Tieres nicht zu Grunde gegangen sind, entsprechend den Reizwirkungen, die sie hervorrufen, zu mehr oder weniger ausgiebigen Produktionen führen, durch die sie als Fremdkörper mit mehr oder weniger Erfolg sequestriert werden. Das „Riesenzellensarkom“ Leopolds bei der Ratte war die gleiche Reaktion, auf die Anwesenheit der Hefezellen, wie jene, die 1894 in dem bekannten Falle Busses an der Tibia einer 35 jährigen Frau und bei den geimpften Kaninchen den Verdacht des Vorliegens eines Riesenzellensarkoms hervorgerufen hatte. Sie erwies sich aber als die bekannte Fremdkörperreaktion, die so viele Merkmale eines Entzündungsvorganges an sich hat, daß wir sie nicht mehr zu den echten Geschwülsten zählen können.

Von Virchow ist zu jeder Zeit hervorgehoben worden, daß die

echten Geschwülste Produkte seien, die den Charakter physiologischer Gewebe haben; ich habe darauf den Wachstumsmodus, der zu solchen Bildungen führt, als „evolutionäres Wachstum“ bezeichnet im Gegensatz zu dem entzündlichen Wachstum, dessen Produkte in der Bildung einer Narbe ihr Endziel finden, freilich oft es nicht erreichen. Eine solche Reaktion wird durch die Blastomyceten ausgelöst, wie durch andere Fremdkörper. Sogar durch nicht körperfremde Gebilde, auch durch Körperelemente selbst, die histogenetisch fernstehenden Zellen als Fremdlinge gegenüberstehen, kommt sie zu stande. Dies ist z. B. der Fall bei der Eizelle und der Uterusschleimhaut, wo die Implantationsreaktion ausgesprochen entzündliche Charaktere trägt. Bei den epithelialen Zellen des Karzinoms und der Bindegewebssubstanz des Gerüstes weist dieses letztere um so deutlicher die Entzündungserscheinungen auf, je mehr es von seiner ursprünglichen Gestaltung abweicht.

Entzündungsprodukte, Granulationsgeschwülste sind es, welche Leopold, Sanfelice und viele andere durch Hefekulturen erzeugten. Für die Beweisführung, daß die Tumoren, aus denen die Hefen gezüchtet wurden, durch die gleichartigen Parasiten hervorgebracht seien, sind diese Impfresultate nicht verwertbar.

Gehen wir jetzt zu der zweiten Gruppe von Befunden über, zu denjenigen, deren parasitäre Natur der kritischen Betrachtung nicht stand hält. Ihre Reihe ist eine sehr große und sie werden als die verschiedensten Arten von Lebewesen gedeutet.

Die bakteriologische Methodik ist zu gut ausgebildet, der Formenkreis der Schizomyceten zu genau bekannt, als daß Angehörige dieser Klasse noch von ernsten Forschern als Krankheitserreger bei echten Geschwülsten in Anspruch genommen würden. Anders ist dies bezüglich der bereits erörterten Blastomyceten. Für Hefezellen werden manche Befunde gehalten, ohne daß der Beweis hierfür durch die mikroskopische Feststellung geführt werden kann. Bei der großen Polymorphie der Sproßpilze muß die Schwierigkeit, die in dieser Beziehung besteht, anerkannt werden. Beim Auffinden ungewöhnlicher Formen muß aber auch in Betracht gezogen werden, daß das Gelingen einer

Hefekultur aus derartigem, nur verdächtigen Material den Verdacht noch nicht zur Tatsache erhebt. Aus dem vorher über die Notwendigkeit des exakten Beweises Gesagten, erhellt, daß wir die ätiologische Bedeutung solcher Befunde selbst, wenn ihre Hesenatur erwiesen wäre, nicht anerkennen können. Auch im Falle der Identität des mikroskopisch gefundenen und der kultivierten Blastomyceten steht es fest, daß das pathogene Produkt eine entzündliche Neubildung, keine echte Geschwulst ist.

Noch einfacher ist die Unzulänglichkeit derjenigen Argumente darzutun, die für die Protozoenätiologie der Geschwülste ins Feld geführt sind. Es ist niemals eine Kultur der für Protozoen gehaltenen Gebilde geglückt; auch ist keine Übertragung von einem Individuum auf das andere gelungen, die einer Kritik stand hielte. Nach den „Übertragungen“ von Gewebsstücken dieser Kategorie sind, wie bei den Hefeiinfektionen, nur Entzündungsprodukte entstanden. Lediglich auf mikroskopische Wahrnehmungen in Tumoren stützen sich die Beweise für diese Ätiologie; unerwiesen ist nicht nur die ursächliche Bedeutung der Funde, sondern es steht nicht einmal fest, daß die vermeintlichen Protozoen wirklich körperfremde Lebewesen sind, und die Bestimmung ihrer systematischen Zugehörigkeit ist nur dem subjektiven Ermessen ihrer Entdecker zu danken.

Soll ich hier alles wiederholen, was gegen die parasitäre Natur der Russelschen Körperchen, dieser fuchsinophilen Elemente, vorgebracht worden ist, was gegen die Protozoennatur der vielen beschriebenen, mehr protozoenähnlichen Gebilde gesagt worden ist seit dem Zeitpunkte ihrer ätiologischen Verwertung in den letzten 15 Jahren? Wie wenig ihre systematische Stellung feststeht, geht schon daraus hervor, daß die Russelschen Körperchen auch als Blastomyceten angesehen worden sind und noch jetzt die Plimmerschen Protozoen von manchen Forschern (Sanfelice, Busse) für durch den Tierkörper und die Fixation modifizierte Saccharomyceten gehalten werden.

Alle Gründe, die gegen die ätiologische Bedeutung der Hefepilze angeführt wurden, treffen auch sie; dazu kommt aber noch eine Reihe von Erfahrungen, die gegen ihre Qualifikation als selbständige Lebewesen überhaupt sprechen und sie somit aus der ätiologischen Konkurrenz ganz ausschließen.

Neben den Russelschen Fuchsinkörperchen sind als anderer Typus der fraglichen Befunde die Plimmerschen Körper, die in ihrer Vielgestaltigkeit eine große Zahl früherer Einzelfunde umfassen, hier zu betrachten. Gemeinhin werden alle die Befunde als „Einschlüsse“ in den Zellen der pathologischen Neubildung bezeichnet, sofern sie nicht intercellulär gelegen sind. Auch bei diesen intercellulären Körpern wird meistens angenommen, daß sie, ursprünglich intracellulär, durch den Zerfall der Wirtszelle in ihre intercelluläre Situation geraten seien. Die Bezeichnung als „Zelleinschlüsse“ präjudiziert, daß die Körper von außen in die Zellen hineingelangt seien. Erweislich ist diese Voraussetzung nur bezüglich der Leukocyten und roten Blutkörperchen, sowie ihrer Residuen, die in Geschwulstzellen gefunden werden. Einigermaßen häufig werden nur Leukocyten so angetroffen; die hämatogenen Pigmente, die sich in Geschwulstzellen finden, kommen meistens dorthin nicht durch die phagocytische Aufnahme roter Blutkörperchen seitens der Tumorelemente, sondern infolge der Durchtränkung letzterer mit gelöstem Blutfarbstoff, aus dem dann Pigment sich abscheidet. Nur diese, durch aktives Einwandern oder durch passive Aufnahme entstandenen „Einschlüsse“ tragen ihren Namen mit Recht; für alle übrigen als Protozoen gedeuteten Funde ist die Qualifikation als Zelleinschluß nicht erwiesen. Ein Teil dieser vermeintlichen Einschlüsse ist als Produkt der Zellen, in denen sie gefunden werden, erkannt. Kernanomalien, abortive Mitosen, Sekretions- und Degenerationsprodukte des Zellkörpers nehmen unter den für die einzelne Zelle in der pathologischen Neubildung oft sehr ungünstigen Lebensbedingungen Formen an, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Protozoen haben können, die dagegen auch von einigen Autoren für Degenerationsformen von Blastomyceten erklärt werden. Sofern sich bei diesen Zuständen Vakuolen, das heißt: tropfenförmige Anhäufungen mit dem Zellkörper nicht mischbarer Substanz finden, ist die Protozoenähnlichkeit namentlich nach Einwirkung gewisser Fixationsmittel auf das Gewebe keine geringe, da sich durch die Gerinnung und Kontraktion des Vakuoleninhalts oft auffallend regelmäßige Figuren bilden. Immerhin werden einem Untersucher, der über genügend eigene Erfahrungen auf dem großen Gebiete der in Betracht kommenden

einzelligen Lebewesen verfügt, die oft auch recht auffälligen Unterschieden nicht verborgen bleiben, zumal beim Vergleich der ursprünglichen mit den durch die Fixation und Färbungen gewonnenen Formen. Für alle die bekannten, durch zweckdienliche Färbungen deutlich hervorgehobenen Bildungen, die Plimmer in ein spekulatives System vereinigt hat, steht der Beweis ihrer Zugehörigkeit zu den Protozoen völlig aus. Weder als Schmarotzer bekannte noch freilebende Protozoen stimmen mit ihnen in ihrem Bau und in ihrem Verhalten gegen Farbstoffe überein. Es ist charakteristisch, daß dieselben Bildungen, wie bereits erwähnt, von andern Forschern für *Saccharomyces*-formen ausgegeben werden, obwohl auch hierfür, wie vorher ausgeführt wurde, ein Beweis nicht erbracht ist.

Bei einem Teil der sogenannten Einschlüsse ist die Entstehung freilich noch nicht aufgeklärt, und es darf namentlich die Ableitung solcher Funde aus degenerierten Centrosomen und Attraktionssphären durch Borrel keinen Anspruch auf allgemeine Anerkennung erheben. Es liegt aber auch kein Grund vor, aus der Unbekanntschaft mit der wahren Natur solcher Gebilde ein Argument für ihre Einreihung in gewisse Protozoen-familien herzuleiten.

Daß gerade in bösartigen Geschwülsten so oft verdächtige Funde gemacht werden, die eine gewisse Protozoenähnlichkeit besitzen, erklärt sich leicht aus den topographischen Anomalien des Wachstums, die zu Störungen im Zellenleben die mannigfachsten Anlässe bieten. In dieser Beziehung stehen naturgemäß die Deckzellenabkömmlinge (Epithelien und Endothelien) der krebsigen Neubildungen noch ungünstiger als die Bindesubstanzzellen des Sarkoms.

Nur kurz soll hier erwähnt werden, daß es bisher nicht gelungen ist, die in derartigen Befunden vermuteten Protozoen zur Vermehrung zu bringen, wenn auch Reinkultur nicht immer gefordert werden kann. Das in der experimentellen Reproduktion von Geschwülsten beruhende Beweisglied fällt, wie für die anderen parasitären Theorien, so auch hier fort.

Wir können diesen Gegenstand nicht verlassen, ohne darauf hinzuweisen, daß die reichlichen Protozoen, die schmarotzend in zahlreichen Arten die verschiedensten Glieder des Tierreichs

heimsuchen, und hier besonders epitheliale Zellen bewohnen, keine Epithel- und andere Geschwülste hervorrufen. Das Epithel verhält sich vielmehr im wesentlichen passiv und die Reaktion geht von der Bindesubstanz aus; beispielsweise sind die scheinbaren Epithelgeschwülste der Leber bei der Coccidiose des Kaninchens Produkte der Bindesubstanz, die sich der Volumenznahme des Gallengangsepithels anpaßt und vielfach entzündlich reagiert, wie gegen andere Infektionen.

Überblicken wir jetzt die Gesamtheit dessen, was unter dem Begriff des Parasitismus der Geschwülste zusammengefaßt werden kann, so existiert keine Tatsache, welche das ätiologische Verhältnis irgend eines Parasiten zur Entstehung irgend einer echten Geschwulst erwiese. Von der großen Mehrzahl der hierauf bezüglichen Behauptungen steht fest, daß sie bezüglich der krankheitserregenden Wirkung eines wirklichen Parasiten, oder der histologischen Qualifikation der fraglichen Neubildung oder überhaupt bezüglich der Natur eines für parasitär gehaltenen, aber endogenen Gebildes auf einem oder mehreren Irrtümern beruhen.

Ist das Ergebnis dieser kritischen Betrachtung bezüglich der Anerkennung eines ätiologischen Parasitismus in Geschwülsten ein ganz negatives, so kann auch die Notwendigkeit der in dieser Richtung aufgewendeten außerordentlich großen Summe von Arbeit nicht anerkannt werden. Sie muß als eine für den Fortschritt der Wissenschaft wenig fruchtbare erscheinen, und es liegt im Interesse des Fortschreitens des Erkenntnis, wenn wir fragen, in welcher Richtung die Erklärung für die Entstehung der Geschwülste, insbesondere auch der bösartigen gesucht werden muß. Da ist nun festzustellen, daß keineswegs, wie die unbedingten Vertreter der parasitären Theorien meinen, es keine andere Möglichkeit gäbe, zu einem Verständnis zu gelangen. Im Gegenteil! Die zusammenfassende Betrachtung des tatsächlichen Materials, die sich nicht auf eine einseitige Hypothese beschränkt, sondern möglichst alle feststehenden empirischen Errungenschaften ins Auge faßt, sie weist in eine ganz andere Richtung. Nicht durch die Auffindung eines Parasiten wird das pathogenetische Problem gelöst, sondern durch die Erkenntnis der biologischen Abweichungen

des kranken Körpers, durch das Studium der kranken Zelle, wie es uns Rudolf Virchow gelehrt hat. Wer sich in mißverstandener Fortschrittlichkeit diesem nun schon länger als ein halbes Jahrhundert gültigen Gesetz zu entziehen sucht, der treibt ein Glücksspiel, bei dem alle Anstrengungen scheitern müssen, wenn seine Hypothese, daß ein Parasit der Geschwulsterreger sei, falsch ist.

Wie die Pathologie der Gewebe die Entstehung der Geschwülste erklärt, das zu erörtern, überschreitet die mir hier gestellte Aufgabe. Um jedoch nach dem destruierenden Teil meiner Ausführungen auch etwas Positives, zur Erweiterung unserer Kenntnisse dienliches zu bieten, so will ich hier nur noch anführen, daß die für jeden Fortschritt zunächst notwendige Kenntnis des Zellenlebens weit genug gediehen ist, um zu einer ganz anderen Ätiologie, als wie sie die Vertreter des Parasitismus wollen, zu führen. Gerade die letzte Zeit hat eine Reihe nützlicher Versuche und Betrachtungen zu Tage gefördert, die das ätiologische Problem bei den lebenden Gewebsbestandteilen selbst anfassen und allen jenen Reizen ihr Recht einräumen, die erfahrungsgemäß im stande sind, Neubildung hervorzurufen. Gerade in Deutschland hat die von Virchows Geist getragene Schule nie aufgehört, celluläre Theorien hervorzu bringen. Diese stimmen alle darin überein, daß sie das Wesen der Geschwülste, auch der bösartigen, durch bekannte Eigenschaften der Zellen, bezw. der Gewebe zu erklären suchen.

II. Die Steigerung der cellularen Fruchtbarkeit bei der Geschwulstbildung.

Das in bezug auf die Anwesenheit parasitärer Organismen im Gewebe der Geschwülste negative Ergebnis des vorstehenden Berichtes zeigt uns die Frage nach der Ätiologie der bösartigen Neubildungen auf einem Standpunkt, der uns nötigt, auf die Findung anderer Theorien auszugehen. Gleichzeitig mit dem Bestreben, eine parasitäre Ursache für die Entstehung der Neubildungen zu finden, haben auch die Versuche, andere Erklärungen