

XX.

Über Wachstumsenergie und Ätiologie der bösartigen Geschwülste.

Von

Dr. Paul Kronthal.

I.

Von den Beziehungen der bösartigen Geschwulst zu ihrem Träger.

Jeder Teil des Metazoon steht physiologisch zum Ganzen in Beziehung durch zwei Konstruktionen, das Gefäßsystem und das Nervensystem. Das Gefäßsystem ist Mittel und Weg, auf dem Nahrung den einzelnen Zellen zu- und die Stoffwechselprodukte der Zellen abgeführt werden; diese scheidet dann das Individuum entweder als Exkrete aus, oder die Stoffwechselprodukte haben als Sekrete weitere Aufgaben im Metazoon zu erfüllen. Da das Gefäßsystem mit seinen zuführenden und abführenden Röhren sich überall hin erstreckt und die Flüssigkeit in ihm, das Blut, dauernd in Bewegung ist, kommt es schon in den Venen, mehr noch im Herzen und schließlich noch in den Arterien zu einer sehr vollkommenen Mischung der Zellsekrete. Infolge hiervon wirken pathologische Exkrete etlicher Zellen auf das Befinden des gesamten Metazoon.

Das Nervensystem ist Mittel und Weg, auf dem die Reize, welche die einzelnen Zellen treffen, dem gesamten Organismus mitgeteilt werden. Der Beweis ist einfach zu erbringen. Der Reiz, z. B. der elektrische Strom, ein mechanischer Stoß, eine Hitze- oder Kältewelle etc., welcher eine Zelle trifft, pflanzt sich von dieser nicht auf die benachbarten Zellen fort; der Muskel kontrahiert sich nicht wellenartig. Hingegen kontrahieren sich nach einem Reiz, der eine Zelle trifft, ganz entfernte Zellen des Metazoon, auch das ganze Metazoon. Reizt man z. B. Zellen am rechten Arm des Frosches, so kontrahieren sich entweder Zellen am linken Arm oder am rechten Bein oder am ganzen Tier, d. h. der Frosch bewegt (abwehrend)

Fig. 6.



Fig. 9.



Fig. 10.

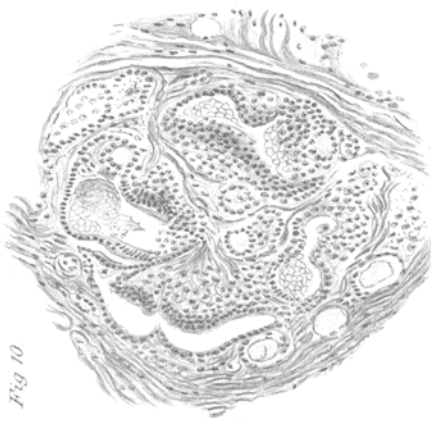


Fig. 11.

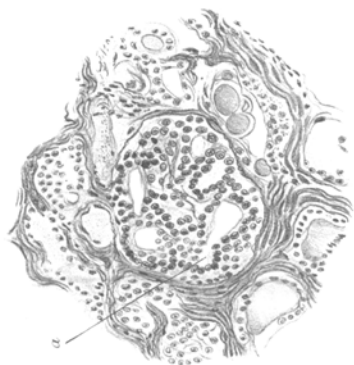


Fig. 12.



entweder den linken Arm oder das rechte Bein oder er springt davon. Der Weg der Reizleitung ist das Nervensystem. Dies beweist die einfache Tatsache, daß, wenn man die Nervenstämme, welche den rechten Arm des Frosches mit dem Körper verbinden, sei es in der Peripherie, sei es innerhalb der Zentralorgane, durchschneidet, das Tier nach Reizung des rechten Armes keine Kontraktionen entfernter Muskelgruppen mehr zeigt. Das Nervensystem ist eine reizleitende Verbindungs-konstruktion zwischen den das Metazoon konstituierenden Elementarorganismen. Daher reagiert das Individuum auf jeden Reiz, welcher von den einzelnen Zellen ausgeht. Von der Zelle gehen nicht nur die Reize aus, welche ihr als elektrische, mechanische, thermische etc. Energie akut zugeführt werden; eine weit größere Rolle als diese gelegentlichen Reize spielen im Leben des Metazoon die Erregungen, welche durch das Leben resp. die Arbeit der einzelnen Zelle ständig von ihr ausgehen. Es ist klar, daß eine leere und eine gefüllte Drüsenzelle chemisch und mechanisch ein verschiedenes Reizmoment für die sie umgebenden Nervenendapparate vorstellt. Indem dieser verschiedene Reiz weitergeleitet und dem gesamten Organismus mitgeteilt wird, kommt es z. B. daß ein Tier mit leerem Magen ganz andere Muskererregungen zeigt, sich ganz anders bewegt als ein Tier mit gefülltem.

Durch die Existenz eines Nervensystems ist eine synergetische Leistung des Metazoon gewährleistet. Vielzellige Lebewesen, Metazoen, die kein Nervensystem haben, z. B. einige niedrigstehende Polypenarten, stellen kein Individuum vor. Da jede Zelle bei ihnen nur für sich arbeitet, ihre Arbeit keine andere Zelle bewirkt und die anderen Zellen sie nicht bewirken, kommt keine synergetische, keine einheitliche Leistung zustande. Das Geschick der einzelnen Zellen ist ohne Einfluß auf die Geschicke der anderen Zellen. Die Existenz eines Nervensystems macht es verständlich, daß die einzelnen Teile des Ganzen, da sie sich gegenseitig bewirken, in ihrer Entwicklung und Erhaltung im Rahmen des Ganzen bleiben. So kommt ein sinn- und planvolles Ganzes zustande.

Die bösartigen Geschwülste stehen zum Ganzen in Beziehung durch das Gefäßsystem, das gut ausgebildet mit

Fig. 13 B

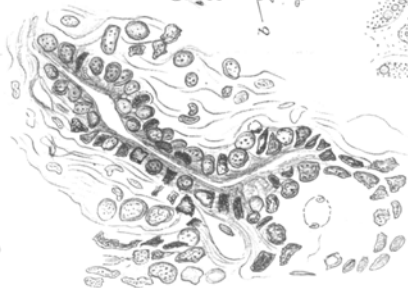


Fig. 14

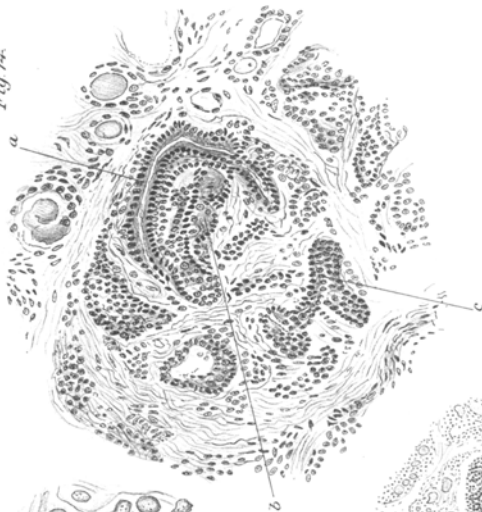


Fig. 15

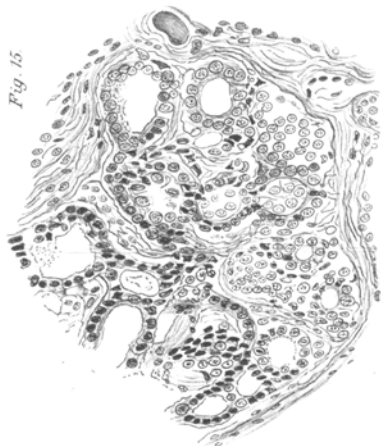


Fig. 13 A



Fig. 16

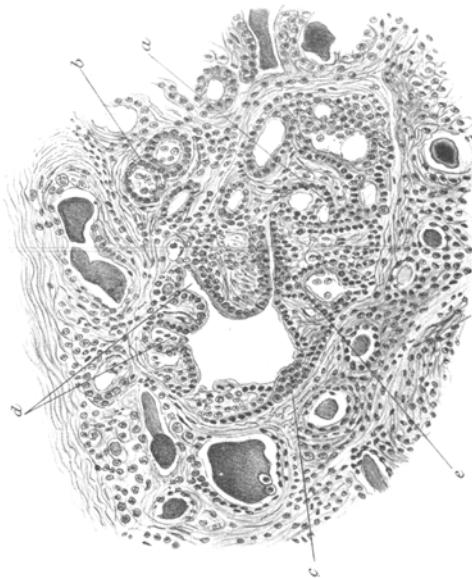


Fig. 17



reichlichen Ästen in sie hinein und aus ihnen fortzieht. Dem Tumor wird also reichlich Ernährungsmaterial zugeführt, seine Stoffwechselprodukte werden abgeleitet. Unterbindet man sämtliche zu- und abführenden Gefäße eines Teiles des ganzen Metazoon, so geht dieser Teil zugrunde, weil ihm das Nahrungsmaterial fehlt und die Stoffwechselprodukte nicht fortgeschafft werden.

Die bösartigen Geschwülste stehen zu ihrem Träger in keinen Beziehungen durch ein Nervensystem. Sie haben kein ihnen und dem Träger gemeinsames Nervensystem. Da die Erregungen, welche von den das Individuum zusammensetzenden Zellen ausgehen, somit nicht auf die Zellen des Tumors fortgeleitet werden und umgekehrt, steht der Tumor in keiner Wachstumskorrelation zum Ganzen. Er ist dem Ganzen gegenüber wie ein Teil, dessen Nervenverbindungen mit dem Ganzen zerstört sind. Derartige Teile bleiben, wie Experiment und Pathologie beweisen, in ihrer Entwicklung zurück resp. werden atrophisch. Grund dafür ist der Mangel an den Erregungen, die ihnen normalerweise von dem gesamten Organismus her zufließen. Trotzdem den bösartigen Geschwülsten diese Erregungen fehlen, bleiben sie nicht nur gegen das Ganze im Wachstum nicht zurück, sondern zeichnen sich durch exzessives Wachstum gegenüber dem Ganzen aus. Für ihre Wachstumsenergie muß also ein Faktor in Betracht kommen, der dem Ganzen in keinerlei Form eigen ist.

Die bösartigen Tumoren wachsen schrankenlos, ohne Rücksicht auf den Träger. Ihr Charakteristikum ist die Selbständigkeit ihres Wachstums gegenüber dem Träger. Insofern gleichen sie dem Embryo. Zwischen dem Wachstum eines bösartigen Tumors und dem des Embryo ist aber ein lapidarer Unterschied. Bei dem Wachstum dieses entwickelt sich jede Zelle im genauen Verhältnis zu einem Ganzen, dem Embryo, bei dem Wachstum jenes entwickelt sich jede Zelle ohne Beziehung zu einem Ganzen, dem Tumor. Deshalb ist der Embryo im Gegensatz zum Tumor ein in sich geschlossenes Ganzes. Der Tumor ist ein wüstes Gebilde, dessen einzelne Zellen zueinander keine als räumliche und Stoffwechselbeziehungen haben. Im Gegensatz zum Tumor arbeiten die Zellen des Embryo synergetisch,

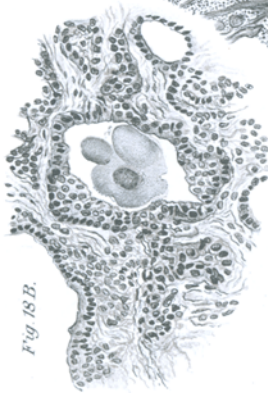


Fig. 18 B.

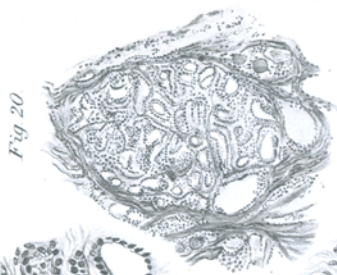


Fig. 20



Fig. 18 A.

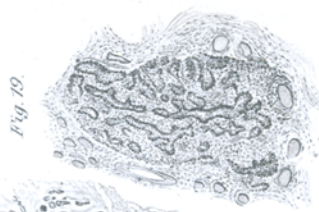


Fig. 19.

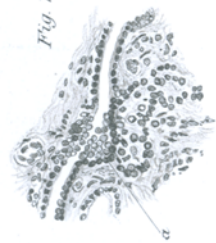


Fig. 17 D.

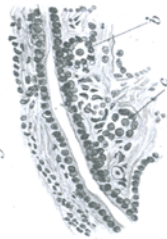


Fig. 17 C.

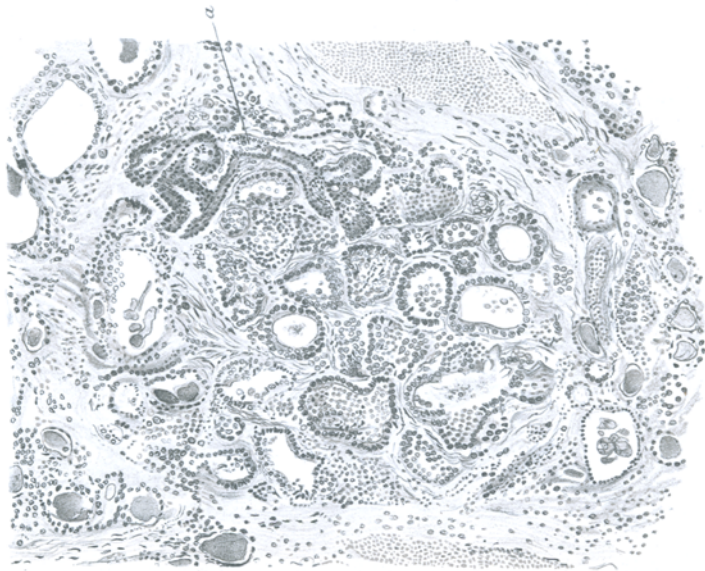


Fig. 21.

weil dieser ein wohlausgebildetes Nervensystem hat, jener frei oder fast frei von Nerven ist. Wachstumsenergie kommt der embryonalen wie der Tumorzelle in gleicher Art zu. Die embryonale Zelle wächst aber sinnvoll, planmäßig zu einem Ganzen, die Tumorzelle wächst sinnlos, ohne jede Rücksicht auf ein Ganzes.

Der Embryo ist kein Schaden für den Träger, weil er trotz seiner engen räumlichen und Stoffwechselbeziehungen von diesem so gesondert ist, daß weder sein Wachstum noch seine Lösung Organe des Trägers verletzen. Der wachsende Tumor verletzt die Organe des Trägers, weil er sich ohne Grenzen zwischen sie drängt. So schädigt er den Träger.

Der Tumor ist ein Teil des Trägers, insofern er und der Träger sich gemeinsam ernähren, gemeinsam ihre Stoffwechselprodukte weiterverarbeiten bzw. ausscheiden. Der Tumor ist kein Teil des Trägers insofern er und der Träger nicht gemeinsam, nicht als ein Ganzes reagieren. Jenes ist Folge eines gemeinsamen Gefäßsystems, dieses Mangel eines gemeinsamen Nervensystems, verursacht durch mangelnde Innervation des Tumors.

Transplantiert man Gewebe eines Individuums auf ein Artgleiches, so entsteht keine bösartige Geschwulst. Im Gegenteil führt das transplantierte Gewebe meist ein recht kümmerliches Dasein und verödet nach mehr oder weniger langer Zeit. Atrophie eines Teiles des Metazoon kann verursacht sein durch mangelnde Nahrungszufuhr oder durch mangelnde Reizleitung resp. durch beides. Wachsen transplantierte Stücke an und halten sich einige Zeit, so ist dies Beweis, daß ihre Nahrungszufuhr genügend ist; atrophieren sie dann, so ist dies Beweis, daß sie mit dem Ganzen nicht in genügender reizleitender Verbindung stehen, daß ihnen Reize fehlen, welche sie mit dem Ganzen zu gemeinsamer Arbeit verbinden. Wachsen transplantierte Stücke im Rahmen des Ganzen, so ist ihre vasculäre und neurotische Verbindung normal.

Transplantationen von Tumorteilen auf ein artgleiches Individuum haben sehr verschiedene Resultate ergeben. Wuchs das transplantierte Gewebe, so kam es wieder zu einer bösartigen Geschwulst (Bashford, Apolant, Ehrlich und Apolant, Haaland, Sticker, Nichols u. a.). Transplantiert man

Fig 22.

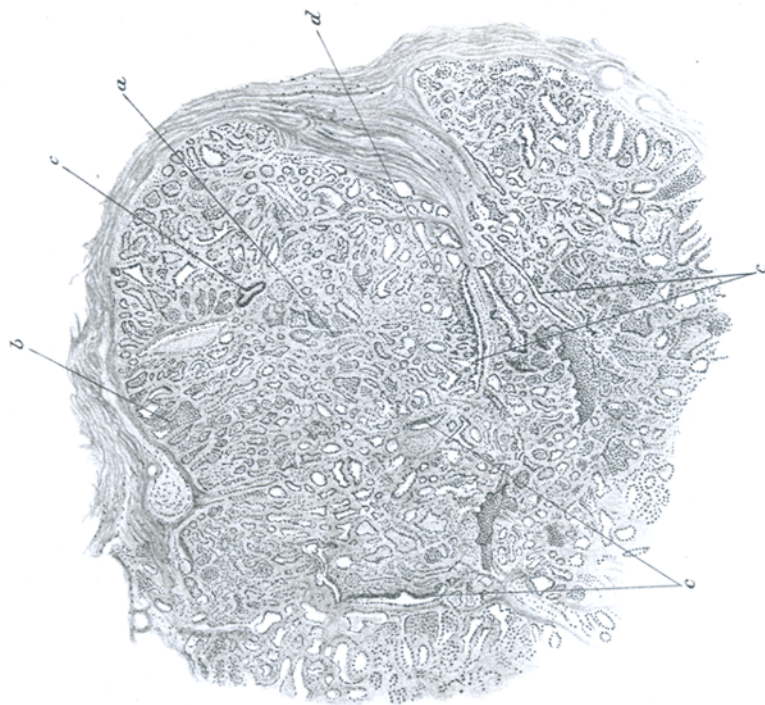
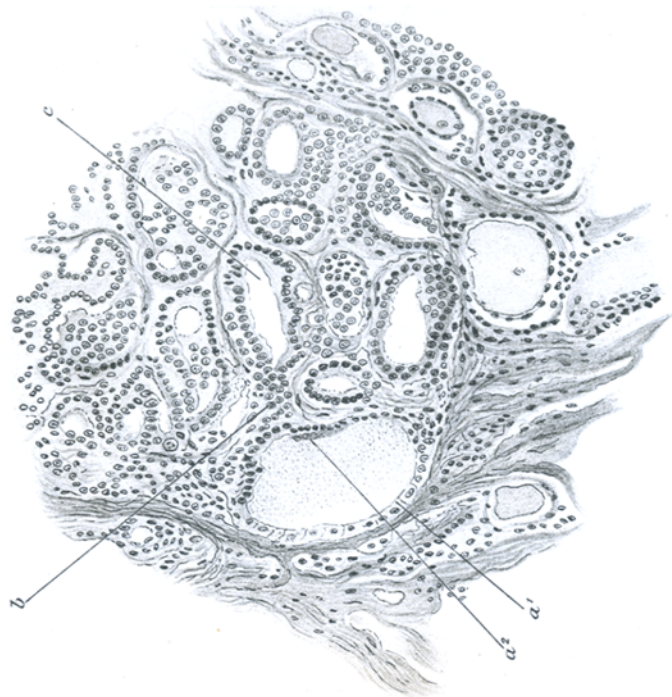


Fig 23.



embryonales Gewebe (Wilms, Nichols, Petrow, Fraenkel u. a.), so geht es entweder zugrunde, oder es entsteht, falls es wächst, ein Embryom oder ein Teratom bis ein teratom-ähnliches oder dermoidartiges Gebilde.

Transplantiertes Ovarialgewebe resp. solches gemischt mit Hodengewebe dürfte stets untergehen (Fraenkel, Basso u. a.). Die Angabe Lacks, es sei nach einer derartigen Transplantation ein Adenokarzinom entstanden, scheint Bestätigung nicht zu finden. Ich kann mir nur vorstellen, daß, wenn ein Ei, sei es befruchtet, sei es unbefruchtet, sich zu teilen beginnt, die Keimzellen sich stets in einer der Aszendenz gleichenden oder an sie resp. Teile von ihr erinnernden Art orientieren. Es kann sich somit wohl aus einem Ei ein Embryom oder Teratom entwickeln. Die Vorstellung, es möchten die Teilungszellen des Eies gleichwertig werden, wie es die Zellen in der bösartigen Geschwulst sind, ist nicht angängig, weil wir mit dem Begriff „Ei“ bereits die Vorstellung verbinden, daß die Deszendenz dieser Zelle nicht gleichwertig, sondern verschiedenartig ist, indem sie eben ein Metazoon konstituiert. Sollte es zweifellos gelingen, ein Ei als Ausgangszelle für eine bösartige Geschwulst nachzuweisen, so müßte man dieses Ei als nicht normal ansprechen. Der pathologische Ort hindert ein Ei nicht, den Embryo zu bilden; dies beweisen die extrauterinen Schwangerschaften. Daß Eier pathologische, in keiner Art aus differenzierten Zellen bestehende Bildungen liefern, ist unbekannt.

Der Erfolg aller Transplantationen und Infusionen von Geschwulstmaterial resp. embryonalen Gewebes resp. Ovarialgewebes, kurz gesprochen allen Zellmaterials mit Zellen von bedeutender Wachstumsenergie, hängt davon ab, ob und wie sich eine oder einige von den dem fremden Organismus einverleibten Zellen mit dem Träger verbinden. Die Verbindung muß eine solche sein, daß das Nährmaterial des Trägers den Fremden ernährt. Tritt von dem Träger aus eine Vascularisierung des fremden Gewebes nicht ein, so bleibt dieses Gewebe Fremdkörper und teilt die Geschicke solcher. Tritt eine Vaskularisierung des fremden Zellmaterials ein, so kommt es zu einer Neubildung, die in ihrer Größe abhängig ist von der Teilungsenergie der fremden Zellen und den Bedingungen des Ortes

Fig. 25.

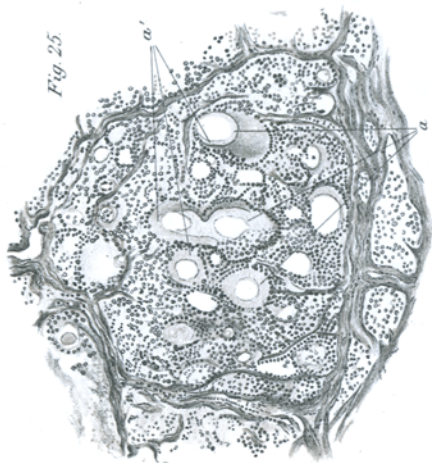


Fig. 26.



Fig. 24.

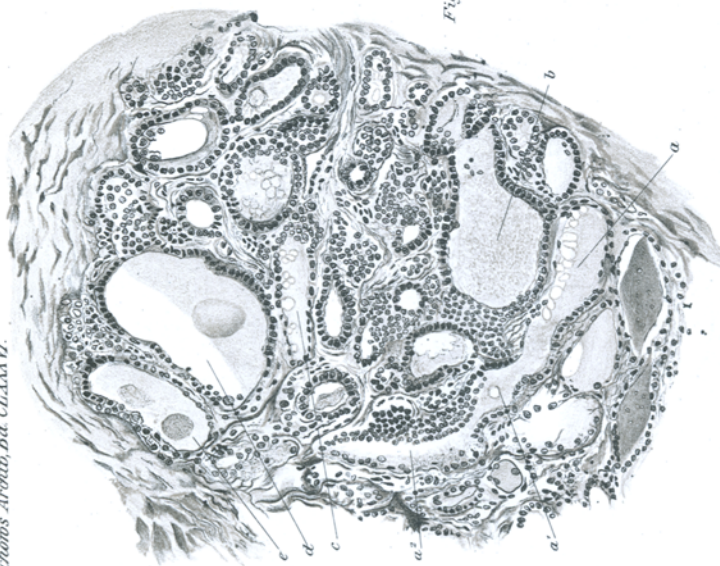
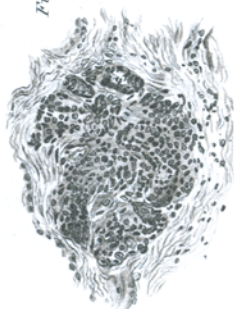


Fig. 27.



an dem sie leben. Die Art der Neubildung wird bestimmt von der Art des überpflanzten Materials, der Verbindungsart der neugebildeten Zellen untereinander und mit dem Individuum, auf das transplantiert wurde, sowie den Bedingungen des Transplantationsortes.

Zellen eines übertragenen Karzinoms oder Sarkoms gehen unter oder geben wieder ein Karzinom oder Sarkom. Die Zellen einer derartigen überpflanzten Geschwulst sind weder untereinander noch mit dem Träger durch ein Nervensystem verbunden. Deshalb wuchern sie wild. Sie bilden kein Nervensystem, weil die Zellen, von denen sie stammen, auch kein Nervensystem bilden. Die Zellen überpflanzten Keimgewebes oder eines überpflanzten Eies haben zweifellos die Fähigkeit, Nerven zu bilden. Daher sehen wir derartige überpflanzte Zellen, wenn sie mit ihrem Träger zu einem einheitlich ernährten Ganzen verbunden sind, nicht selten zu Tumoren mit verschiedenen differenzierten Geweben wachsen, zu Embryomen, Teratomen. In diesen sind Nerven nachzuweisen. Indem diese die Zellen reizleitend verbinden, kommt es zur Differenzierung von Zellen, arbeiten die Zellen synergetisch. Da aber die Reizleitung wie das ganze Gewebe nur rudimentär ausgebildet ist, kommt es nicht zu vollendetem Synergismus, wächst das überpflanzte Material nicht zu einem wirklichen Embryo aus. Die Neubildung bleibt aber, weil sie eine wenn auch nur rudimentäre biologische Einheit ist, von dem Träger mehr oder weniger gut gesondert.

Die mangelnde nervöse Verbindung unter den Zellen der bösartigen Geschwülste sowie dieser selbst mit ihrem Träger erklärt, weshalb die Zellen der Geschwulst, ohne Rücksicht aufeinander und unbeeinflusst vom Ganzen, dem Individuum, wachsen, weshalb sie eine physiologische Einheit untereinander und mit dem Ganzen nicht vorstellen, weshalb die bösartigen Geschwülste Gebilde sind, die plan- und sinnlos wachsen. Woher kommt aber den Zellen die Wachstumsenergie, das Vermögen, sich mit bedeutend größerer Schnelligkeit teilen zu können als die übrigen Zellen des Individuums?

II.

Die Zelle ist der Elementarorganismus.

Man bezeichnet die Zelle als Elementarorganismus, als die Lebenseinheit. Wir erwarten von jedem Organismus, daß er lebe, d. h. sich selbst zu erhalten, zu wachsen und sich fortzupflanzen vermag. Dies sagt das Wort Organismus. Erfüllen die das vielzellige Tier, das Metazoon, zusammensetzenden Zellen unsere Forderung? Wächst ein Leukocyt, eine Muskelzelle, eine Leberzelle, wenn sie aus dem Metazoon isoliert wird?

Es wäre ein arger Irrtum, von der das Metazoon konstituierenden Zelle zu verlangen, sie solle, aus ihrem Verbande gelöst, weiter leben und dadurch dokumentieren, daß sie ein Organismus ist. Jede Zelle des Metazoon lebt, wie jedes Protozoon, nur unter bestimmten äußeren Umständen. Wir kennen Protozoen, die nur in alkalischen Flüssigkeiten, andere, die nur bei Gegenwart von Schwefelwasserstoff leben usw. Der Leukocyt des Kaninchens lebt nur im Kaninchen, und die Leberzelle des Hundes nur im Hunde. Trotzdem muß der Leukocyt des Kaninchens und die Leberzelle des Hundes, wie jedes Protozoon, ein Organismus mit allen Eigenschaften eines solchen sein, mit der Fähigkeit, sich unter bestimmten Bedingungen zu erhalten und fortzupflanzen, d. h. zu leben. Nur müssen diese Bedingungen solche sein, wie sie die Zelle gewohnt ist. Bringt man sie unter ihr ganz ungewohnte Verhältnisse, so wird sie sterben. Deshalb wird der Leukocyt des Kaninchens im Hunde sterben, wie auch die Leberzelle des Hundes in der Kaninchenleber, deshalb wird aber der Leukocyt des Kaninchens wohl im fremden Kaninchen und die Leberzelle des Hundes wohl in der fremden Hundeleber existieren können. Ob der Leukocyt des Kaninchens im fremden Kaninchen, ob die Leberzelle des Hundes in der Leber des fremden Hundes lebt oder untergeht, hängt von den Verhältnissen ab, unter die sie gerät. Sind diese ungünstig, wird sie untergehen, sind sie günstig, wachsen, d. h. sich erhalten und fortpflanzen. Ist die Zelle ein Organismus, so müssen alle Äußerungen dessen, was wir Leben nennen, an ihr in Erscheinung treten.

III.

Form und Funktion der Zelle bestimmen die Bedingungen, unter denen sie lebt.

Jede Zelle lebt nur um ihrer selbst willen. Von einer Funktion können wir erst sprechen, wenn die Exkrete der Zelle von anderen Zellen benutzt werden. Die Schwefelbakterien produzieren Schwefel und die Leberzellen Galle, nicht weil Schwefel und Galle nützliche Stoffe sind, sondern weil das Schwefelbakterium keinen Schwefel und die Leberzelle keine Galle gebrauchen kann. Schwefel und Galle sind Exkrete der Schwefelbakterien und der Leberzellen. Daß die Galle zum Sekret wird, d. h. im Metazoon gewisse Aufgaben zu erfüllen hat, liegt nicht an der Leberzelle. Stellt man sich vor, daß das Schwefelbakterium keinen Schwefelwasserstoff und die Leberzelle kein Blut zur Verfügung hat, dann kann das Schwefelbakterium keinen Schwefel und die Leberzelle keine Galle liefern. Ob sie unter solchen Bedingungen leben können, ist eine andere Frage. Leben sie, so hat das Schwefelbakterium, eben weil es keinen Schwefel mehr liefert, und die Leberzelle, eben weil sie keine Galle mehr liefert, aufgehört, Schwefelbakterium resp. Leberzelle zu sein, d. h. die Leberzelle hat, da ihr früheres Produkt, die Galle, für andere Zellen in Betracht kommt, ihre Funktion geändert.

Angenommen, durch irgendwelche Gründe würde eine Leberzelle aus der Leber fortgeschwemmt und geriete in Lymphbahnen oder den Blutkreislauf. Sie kann entweder auf ein Nahrungsmaterial stoßen, das sie sich nicht assimilieren kann, dann geht sie zugrunde, oder sie stößt auf Stoffe, die sie sich assimilieren kann, dann ist sie, vorausgesetzt, daß diese Stoffe nicht ähnlich denen im Leberblut sind, nicht mehr in der Lage, Galle abzugeben. Damit hat sie aufgehört, Leberzelle zu sein. Sie hat ihre Funktion geändert. Stößt sie auf ein Nahrungsmaterial, gleich oder ähnlich dem Leberblut, so produziert sie Galle.

Abgesehen von diesen theoretischen Erwägungen existieren massenhaft praktische Beweise für den Satz, daß Form und Funktion der Zelle die Bedingungen bestimmen, unter denen

sie lebt. Es seien einige angeführt. Sie mögen zeigen, daß es eine Spezifität der Zelle nicht gibt, daß die Zelle durch ihre Abstammung für eine Tätigkeit prädisponiert ist, daß aber, ob sie diese oder eine andere ausübt oder ob sie stirbt, die Verhältnisse bestimmen, unter die sie kommt.

Nach den Untersuchungen von Chabry, O. Hertwig, Fiedler, Driesch, Herlitzka, Wilson u. a. steht es fest, daß jede der beiden ersten Blastomeren, sei es, daß man eine zerstört, sei es, daß man sie voneinander getrennt hat, einen ganzen Embryo von der halben Größe des normalen Embryos entwickelt. Ob also die beiden ersten Furchungskugeln die rechte oder die linke Körperhälfte eines Embryos oder je einen ganzen Embryo entwickeln, liegt nicht an ihnen, sondern nur daran, ob sie miteinander in Verbindung bleiben oder nicht. Dazu kann die einzelne Furchungszelle nichts tun. Das liegt nur daran, ob trennende Kräfte auf eine von ihnen resp. beide wirken.

Colucci, G. Wolff, Erik Müller, Fischel, Brachet und Benoit, Röthig haben durch zahlreiche Experimente bewiesen, daß, wenn man Tritonlarven die Linse entfernt, sich dieselbe aus dem Epithel der Iris regeneriert. Aus Iriszellen werden Linsenfasern! Wer den Grund dafür in der Iriszelle sucht, kann nicht zu einer Erklärung für den Vorgang kommen. Sie ist gefunden, wenn wir den Grund in den Bedingungen suchen, unter welche die Iriszelle gerät. Wir können diesen im einzelnen nicht nachgehen. Daß aber die Außenwelt der Iriszelle es ist, welche aus ihr eine Linsenfaser werden läßt, und nicht ihre Innenwelt, beweist die Tatsache: wenn bei der Entfernung der Linse Glaskörperverlust eingetreten ist, so unterbleibt die Regeneration der Linse. Glaskörperverlust ändert an der Iriszelle nichts, wohl aber viel an den Bedingungen der Außenwelt. Diese also bestimmen, was aus der Iriszelle wird.

Herbst exstirpierte Porcellanen und weiter Palämoniden und Palinuriden die Augen. Wurde dabei das Augenganglion mit exstirpiert, so regenerierte das Auge nicht, sondern es bildete sich an dessen Stelle der distale Teil einer Antennula; wurde das Augenganglion geschont, so regenerierte das Auge. Das neu sprossende Zellmaterial wurde also ganz Verschiedenes,

je nach Vorhandensein oder Fehlen eines Organs. Mit anderen Worten: was aus dem Zellmaterial wird, bestimmen Bedingungen, die außer ihm liegen.

Loeb schnitt die Körperwand einer Seerose, *Cerianthus membranaceus*, ein. Überließ er die Wunde sich selbst, so heilte sie, hielt er sie aber künstlich offen, so bildete sich an ihrer Stelle eine Mundöffnung mit Nervenring und Tentakeln. Es wurde also aus den Zellen der Körperwand ganz Verschiedenes, je nachdem die Wunde offen oder nicht offen gehalten wurde.

Michel konstatierte bei Anneliden, daß nach Verletzungen sich die regenerierenden Gewebe sämtlich, Muskeln, Gefäße, Nerven, Bindegewebe aus Epidermiszellen ersetzen.

Aus abgeschnittenen Stücken von Sprossen, Blättern, Wurzeln kann man unter günstigen Vegetationsbedingungen eine neue Pflanze ziehen. Sachs nennt diese Art der Vermehrung vegetativ. Indem sich aus einem Teile der Pflanze die ganze Pflanze mit allen ihren Organen ersetzt, bilden sich aus den vorhandenen Zellen zweifellos ganz anders geartete Tochterzellen aus, oder es werden die der Mutterzelle gleich geborenen kindlichen Zellen umgeformt. Letzteres müssen wir annehmen. Denn nie hat man bei normaler Zellteilung gesehen, daß die beiden nach der Teilung vorhandenen Zellen verschieden sind. Für die Wandlungsfähigkeit der Zellen bietet übrigens gerade die Botanik überraschende Beweise.

Wir sehen aus allen diesen Versuchen, die sich noch um zahlreiche Beispiele vermehren ließen, daß es eine Spezifität der Zelle nicht geben kann, sondern daß die äußeren Bedingungen, unter denen die Zelle lebt, bestimmen, was aus ihr wird, resp. ob sie zugrunde geht. Das gleiche Gesetz gilt natürlich auch für den Menschen. Man kann sich das Auftreten von Knochengewebe an pathologischen Stellen, das Vorkommen von abweichendem Epithel an der Grenze zwischen normalem etc. nur auf vier Arten erklären. Entweder befand sich an diesen Stellen embryonal versprengtes Keimgewebe, oder die an dieser Stelle vorhandenen Zellen haben ihre Art geändert, oder es sind Zellen eingewandert, haben ihre Art geändert und sich zu den für den Ort pathologischen Zellen entwickelt, oder

es sind Zellen eingewandert, die ihre Art beibehalten haben und dadurch für den Ort pathologisch geworden sind. Die letzte Annahme kann man wohl von vornherein ablehnen, denn an eine wandernde Knochenzelle glaubt kein Mensch. Wäre Keimgewebe versprengt, so ist die Vorstellung sehr schwer, es möchte dieses mit ungemeiner Wachstumsenergie begabte Gewebe jahrzehntelang ruhig liegen bleiben, um dann zu wachsen. Wir kommen später auf diesen Punkt genauer zurück. So bleiben die Möglichkeiten, es hätten die Zellen am Ort oder eingewanderte Zellen ihre Art geändert. Die beiden Möglichkeiten dürften anzunehmen sein, da sie dem experimentell gestützten Gesetze entsprechen, nach dem Form und Funktion der Zelle die Bedingungen bestimmen, die am Ort ihres Lebens vorhanden sind. Obenein läßt sich für den Menschen die Wandlungsfähigkeit eingewanderter Zellen induktiv am Narbengewebe beweisen.

Es wäre ebenso unsinnig, zu behaupten, es könne aus jeder Zelle jede andere werden, wie es falsch wäre, zu leugnen, es könne jede Zelle Form und Funktion mehr oder weniger ändern. Jeder Organismus hat die Fähigkeit, Form und Funktion mehr oder weniger wandeln zu können. Kein Organismus hat die Fähigkeit, jede Form und jede Funktion anzunehmen.

Form und Funktion sind voneinander in kein Abhängigkeitsverhältnis zu bringen. Die Form bestimmt nicht die Funktion und die Funktion nicht die Form. Form und Funktion bedingen sich wechselseitig. Sie entstehen gleichzeitig unter dem Einfluß der gesamten am Orte des Lebens der Zelle vorhandenen Bedingungen.

Nach Roux ist die Form Folge „funktioneller Anpassung“. Wir glauben Form und Funktion in irgendein Abhängigkeitsverhältnis von einander nicht bringen zu können, weil sie gleichzeitig entstehen. Ändert sich die Form, so ändert sich damit die Funktion quantitativ oder qualitativ, ändert sich die Funktion, so ändert sich damit die Form. Deshalb kann die Form nicht Folge funktioneller Anpassung sein, ebensowenig wie die Funktion etwa Folge formeller Anpassung. Die funktionelle Anpassung Roux's soll besagen, daß z. B. ein Muskel, der häufig gebraucht wird, durch den Gebrauch kräftiger wird,

an Masse zunimmt, und umgekehrt, wenn er wenig gebraucht wird, an Masse abnimmt. Daß ein viel gebrauchter Muskel an Masse zunimmt, ein nicht gebrauchter abnimmt, steht fest. Wir wollen einmal die Formveränderung als Konsequenz des Gebrauches oder Nichtgebrauches, also der quantitativ geänderten Funktion, ansehen. Das Wort „Anpassung“ besagt, gleichviel ob es aktiv oder passiv aufgefaßt wird, es sei etwas für einen bestimmten Zweck eingerichtet. Den Zweck, für den etwas eingerichtet ist, bezeichnet man als die Funktion des Dinges. Formveränderung ist also Konsequenz quantitativ geänderter Funktion und diese wieder Konsequenz der Formveränderung, d. h. Ursache und Wirkung sind nicht zu trennen.

IV.

Von der Befruchtung und Zellteilung.

Die auffallenden und regelmäßigen Veränderungen, welche der Kern bei der Teilung der Zelle durchmacht, hat neben manchen anderen Erwägungen viele Forscher den Kern als das Befruchtungsorgan der Zelle ansehen lassen. Diese Anschauung wurde am energischsten durch Weismann, Strasburger und namentlich O. Hertwig vertreten. Eine Befruchtung ist zur Fortpflanzung stets notwendig und bei allen Lebewesen, mit Ausnahme der niedrigsten Organismen, so der Spaltpilze, nachgewiesen worden. Eine direkte Befruchtung ist nicht notwendig. Bei den sog. Zeugungskreisen genügt die Befruchtung eines Organismus, um Generationen mit dem nötigen Keimstoff zu versehen. Wenn also Protozoen Teile ihres Kernmaterials gegeneinander austauschen, ein Vorgang, den zahlreiche Autoren, so R. Hertwig, Maupas, H. Hoyer, Siedlecki, Fairchild unter dem Mikroskop beobachtet haben, so ist jedes von den beiden Individuen frisch befruchtet. Es teilt sich und jede neue Zelle teilt sich wieder, usf. Nun hat Maupas bei Infusorien die sehr interessante Beobachtung gemacht, daß es zwar auch zwischen der Deszendenz der gleichen Eltern zur Kopulation kommt, daß sogar, wenn die Inzucht lange getrieben ist, sehr lebhaftere Kopulationen auftreten, daß aber diese Kopulationen unfruchtbar sind. Es stimmt dies mit der alten

Erfahrung der Tierzüchter, nach der zur Erhaltung guter Rassen frisches Blut zugeführt werden muß. Incestprodukte sind nie gut; Produkte in Generationen fortgesetzten Incestes lebensunfähig.

Teilung der Zelle ist Konsequenz des Wachstums. Schon Leuckart und dann Herbert Spencer haben darauf aufmerksam gemacht, wie beim Wachsen jedes Tieres die ernährenden Flächen im Quadrat, die Masse aber im Kubus zunimmt. Das Wachstum kann also nur bis zur einer gewissen Grenze fortschreiten, oder der Organismus muß geteilt werden. Auch die Zelle kann nicht über ein bestimmtes Maß hinausgehen, weil auch bei ihrem Wachsen die Größenverhältnisse der Oberfläche zur Masse sich dauernd verschieben. Dadurch erleiden die Ernährungsverhältnisse dauernde Verschiebungen und es wird, da der Zelle von der Peripherie her die Nahrung zufließt, ein Moment eintreten, in dem die zentralen Massen nicht mehr ausreichend ernährt werden können.

Das Ei beginnt sich, auch ohne daß ein Spermatozoon eingedrungen ist, auf mechanische und chemische Reize hin zu teilen (R. Hertwig, Loeb, Henneguy u. a.). Die Zelle teilt sich, wenn ihre Ernährungsverhältnisse schwierig werden, sei es daß die äußeren Verhältnisse die gleichen bleiben, aber durch Wachsen ihre Masse in ein ungünstiges Verhältnis zu ihrer Oberfläche kommt, sei es daß ihre Masse dieselbe bleibt, aber die äußeren Verhältnisse für diese Masse ungünstiger werden. Jenes ist bei der unter normalen Verhältnissen lebenden befruchteten Eizelle der Fall, dieses bei der unbefruchteten, die in Teilung tritt.

Die Zellen teilen sich später, d. h. werden größer, wenn sie unter günstigen Bedingungen leben, sie teilen sich früher, d. h. werden kleiner, wenn sie unter ungünstigen Bedingungen leben, weil durch Teilung einer Zelle in zwei Zellen die Masse zur Oberfläche in ein besseres Verhältnis kommt. Roux, O. Hertwig, Ziegler, Driesch, Pflüger u. a. haben die Tatsache der frühen Teilung unter schlechten Lebensbedingungen experimentell nachgewiesen und mechanisch-physikalische Erklärungen dafür gegeben.

V.

Über den Begriff der bösartigen Geschwulst.

Sind Eigenschaften an Geschwülsten zu finden, die sowohl dem Kliniker bei Beobachtung des Metazoon am Krankenbett als auch dem pathologischen Anatomen bei Beobachtung der Elementarorganismen im Mikroskop gestatten, den Begriff der bösartigen Geschwulst zu präzisieren? Der Begriff ist offenbar ein klinischer, da er, aus dem Verlauf der Krankheit gewonnen, besagen soll, die Geschwulst führe, sich selbst überlassen, den Tod des Kranken herbei. Der Kliniker ist aber mit der Bezeichnung einer Geschwulst als bösartig nicht konsequent, daher kann es auch der Anatom, will er mit dem Kliniker konform definieren, nicht sein. So kommt es, daß beide mit sich selbst und miteinander in Widerspruch geraten.

Für die pathologische Anatomie ist ein kleines Fibrom, welches das Halsmark langsam komprimiert und so zum Tode führt, eine gutartige Geschwulst. Man sollte meinen, sie könne das, eben weil sie zum Tode führt, für den Kliniker nicht sein. Dies ist ein Irrtum. „Denn“, deduziert der Kliniker, „wäre die Geschwulst operiert worden, so wäre der Patient genesen.“ Also nicht nur der Verlauf der sich überlassenen Krankheit bestimmt den Kliniker zur Einteilung der Geschwülste in gut- und bösartige, sondern auch der Erfolg seiner therapeutischen Maßnahmen. Da sollte man glauben, der Kliniker spräche von einer gutartigen Geschwulst, wenn seine Therapie den Kranken rettet. Auch das ist ein Irrtum. Lautet die Diagnose auf bösartige Geschwulst und wird der Kranke geheilt, so ändert deshalb der Kliniker seine Diagnose nicht. Er brauchte dies nicht, bestätigte ihm der Anatom, daß die Geschwulst unbedingt den Tod des Kranken herbeigeführt hätte. Dazu ist der pathologische Anatom aber öfter nicht in der Lage. Ganz abgesehen davon, daß jede Geschwulst sich rückbilden, zur Narbe werden, irgendwie degenerieren kann, stimmen darin die pathologischen Anatomen überein, daß die Prognose einer Geschwulst auf Grund histologischer Prüfung nicht selten ein recht prekäres Unternehmen ist. Der Kliniker ist also nicht imstande, erschöpfend und treffend zu sagen, was eine bösartige Geschwulst ist.

Der pathologische Anatom kann den Begriff der bösartigen Geschwulst definieren, nur darf er sich nicht vom Kliniker beeinflussen lassen. Das tun aber viele pathologische Anatomen. Indem sie den Begriff der bösartigen Geschwulst zu definieren versuchen, ziehen sie die Fähigkeit der Geschwulst zur Bildung von Metastasen und Rezidiven herbei, die Kräfteverluste, welche der Patient durch die Geschwulst erleidet. Es bedarf keines Beweises, daß keine dieser Fragen die Zellen, aus denen die Geschwulst besteht, also die Elementarorganismen, etwas angeht. Es sind Fragen, die nur entstehen können, wenn man von der Untersuchung des Elementarorganismus absieht und zu den Lebensbeziehungen des Elementarorganismus zum Metazoon übergeht. Unterläßt man dies, so müssen die Erscheinungen, die an der einzelnen Zelle wahrzunehmen sind, die Basis abgeben, auf der die Begriffe „gutartig“ und „bösartig“ zu sondern sind. Der Kliniker mag dann seinerseits mit Rücksicht auf Ort, Größe, Mehrzahl der Geschwulst, Kräftezustand des Kranken entscheiden, ob diese Geschwulst in diesem Falle gutartig oder bösartig ist. Den klinischen Begriff der bösartigen Geschwulst mit dem pathologisch-anatomischen zu vereinigen, geht nicht gut an.

Die Fähigkeit der Metastasenbildung ist für die Definition des Begriffes „bösartig“ nicht zu gebrauchen, denn einerseits gibt es rücksichtlich ihres histologischen Baues und ihres Verlaufes als gutartig zu bezeichnende Geschwülste, die Metastasen machen, andererseits macht sehr oft ein rücksichtlich seines histologischen Baues und seines Verlaufes als bösartig zu bezeichnender Tumor keine Metastasen. Es gibt aber einen Standpunkt, von dem aus Kliniker und Anatom gemeinsam die Frage der Bösartigkeit beantworten können, wenn beide nämlich zur Beurteilung der Bösartigkeit nicht auf das Metazoon, sondern auf den Elementarorganismus sehen. In gewisser Beziehung tun sie dies auch.

Als ein Hauptkriterium für die Bösartigkeit einer Geschwulst hält der Kliniker schnelles Wachstum einer solchen. Da die Geschwulst aus Zellen besteht, heißt schnelles Wachstum der Geschwulst nichts weiter als große Vermehrungsfähigkeit der Zellen. Keine Zelle kann über ein bestimmtes Maß hinaus

wachsen. Es werden in der wachsenden Geschwulst also nicht die einzelnen Zellen immer größer und größer, sondern ihre Zahl wird vermehrt, die Zellen teilen sich fort und fort.

Als ein Hauptkriterium für die Bösartigkeit einer Geschwulst hält der pathologische Anatom akute Teilungszustände des Kernes, sei es in Form der Kernsprossung, der Amitose, sei es in Form der Mitose. Mitose und Amitose sind keine gegensätzlichen Vorgänge, indem einerseits vielerlei Übergangsformen existieren, andererseits Einzeller bekannt sind, die sich manchmal mitotisch, manchmal amitotisch teilen. His, Rückert, van der Stricht, Keuten, Korschelt u. a. haben diese Verhältnisse klargelegt. An jede mitotische resp. amitotische Teilung des Kernes schließt sich Zellteilung an, mit Ausnahme der Syncytien. Diese kommen hier nicht in Frage. Findet der Histologe also in einer Geschwulst viele Kerne in Sprossung oder in Mitose, so schließt er mit Recht, daß die Teilungsenergie dieser Zellen sehr groß, die Geschwulst sehr schnell gewachsen ist. So treffen sich pathologischer Anatom und Kliniker, indem sie beide die charakteristischste Eigenschaft der bösartigen Tumoren zu ihrer Diagnose verwenden, die Wachstumsenergie der Zellen.

Da alle Untersucher, die sich mit der Histologie der Karzinome und Sarkome beschäftigt haben, übereinstimmend hervorheben, daß man bei diesen Geschwulstformen stets viele Kerne vergrößert, klumpig, lappenförmig, fadenartig, mit Sprossen, als Knäuel, Sterne, kurz in den Tätigkeitsformen trifft, die wir als Ausdruck der amitotischen und mitotischen Zellteilung ansehen, so stellen sich die Karzinome und Sarkome in die vorderste Reihe der bösartigen Tumoren. Aus diesem Begriffe scheiden die Retentionsgeschwülste von selbst aus, die Infektionsgeschwülste, weil die Zellen derselben zum Teil nicht dem Metazoon artgleich sind, soweit sie aber dem Metazoon angehören, keine oder selten Zeichen akuter Teilungszustände aufweisen, die Teratome aus Gründen, auf die noch zurückzukommen sein wird.

Bösartig ist eine Geschwulst, deren Zellen akute Wachstumsenergie zeigen. Ob die Geschwulst ihren Charakter beibehält, d. h. ob die Zellen sich weiter und weiter teilen werden, kann nur mit Wahrscheinlichkeit, nie mit Sicherheit prognostiziert

werden. Der pathologische Anatom kann nur sagen, daß eine Geschwulst zur Zeit der Untersuchung bösartig oder gutartig ist. Die Prognose hat der Kliniker nach seiner Erfahrung zu entscheiden.

Die weiteren Betrachtungen werden erkennen lassen, weshalb der Autor nicht in der Lage ist, ätiologisch einen prinzipiellen Unterschied zu machen zwischen Karzinom und Sarkom. Wenn hier ferner von bösartigen Tumoren die Rede ist, so handelt es sich in erster Reihe und zumeist um Karzinom, Sarkom, Mischformen zwischen und mit diesen.

VI.

Weshalb die bisherigen Anschauungen über die Ätiologie der bösartigen Geschwülste nicht befriedigen.

Es soll hier keine Lehre von den Geschwülsten gegeben werden. Es würde den Rahmen dieser Arbeit weit überschreiten, ihren Zweck verkennen heißen, wollte ich die Schriften aller oder nur vieler Autoren, die sich über die Ätiologie der Geschwülste geäußert haben, berücksichtigen. Darüber ließen sich Bände publizieren. Man erinnere sich, daß schon Johannes Müller mit genialem Blick es ablehnte, die Krebszelle als eine spezifische Zelle anzusehen und sie nur für eine geänderte Zelle des Metazoon erkannte, daß in ausgesprochenem Gegensatz hierzu Lebert für die Spezifität der Geschwulstzelle kämpfte, daß Thiersch und ihm folgend Boll in negativen Eigenschaften des einen Gewebes und dem Überwuchern des anderen die Ätiologie der Geschwülste sahen, daß die humoralpathologische, an hohlen Worten reiche Lehre von den Dyskrasien die Metastasen durch Säfte hervorgebracht sich denkt, die im Mutterknoten erzeugt werden und, von dort fortgeschwemmt, neue Störungen erzeugen — ein Thema, verlockend genug, ihm Zeit und Mühe zu widmen; jede Äußerung der Forscher rief Gegenäußerung hervor, auf diese folgten Er widerungen, und langsam nur schieden manche Anschauungen aus. So können durch die Arbeiten Waldeyers, in denen er die Krebszelle nicht als spezifisches, sondern nur als atypisches Element nachwies, die Ansichten Leberts definitiv beseitigt gelten; die

an Anhängern nie reiche Lehre Thierschs hat kaum noch Verfechter, und der Begriff der Dyskrasie als ätiologisches Moment für die Metastasen ist aus der Diskussion verschwunden.

Bei dieser Fülle des Materials seien einige Autoren herausgegriffen, deren Anschauungen besondere Berücksichtigung zu verdienen scheinen, teils weil sie, auf umfangreiche Beobachtungen unter dem Mikroskop gestützt, das Thema eingehend durchdacht haben, teils weil sie mehr genial empfindend, die Frage von der Herkunft des Karzinoms zu lösen versuchten. Es sollen die Anschauungen von Klebs, Cohnheim, Ribbert, v. Hanseemann, Schleich, Bashford, Borst in ihren Grundzügen dargelegt, dann soll kurz begründet werden, weshalb sie die Frage nach der Ätiologie der bösartigen Geschwülste nicht befriedigend beantworten. Diese kurze Übersicht sei gegeben, weil sie erkennen läßt, wie der gleiche Gedanke alle diese Autoren rücksichtlich der Ätiologie der bösartigen Geschwülste bewegt und wie aus sehr ähnlichen Gründen die Theorien nicht befriedigen.

Klebs nimmt eine biologische Änderung der Zelle an, indem er meint, daß es sich bei der Geschwulstentwicklung „um eine eigenartige Gewebismetamorphose handelt, die in einer tiefen und durch viele Generationen gleichbleibenden Umgestaltung der Vegetationsverhältnisse der Zellen besteht“. Er sucht zu beweisen, daß bei jeder Geschwulstbildung zuerst sämtliche Elemente in einen hyperplastischen Zustand geraten und dann erst ein einzelnes Gewebeelement oder auch mehrere das Bild beherrschen. Diese Anschauung führt ihn weiter und weiter und zwingt ihm schließlich einen wunderbaren Schluß auf: „Die relativ einfachen Gewebsgeschwülste stellen daher nicht das Anfangs- sondern das Endstadium des ganzen Prozesses dar, die Elephantiasis oder die allgemeine Hyperplasie bildet den Ausgangspunkt.“

Der Autor wirft dann die Frage auf, woher denn diese Hyperplasie kommen mag und macht diesbezüglich eingehend auf das häufige Vorkommen von Karyomitosen, übereinstimmend mit Pfitzner, auf die merkwürdigen chromatinreichen Formen der Kerne, sowie auf den allgemeinen Reichtum an chromatischen Substanzen in Tumoren aufmerksam. Er meint, Leukocyten

wandern in die Geschwulst ein und bewirken dort Chromatinübertragung und eine Art Befruchtung.

Mit der Ansicht, daß es sich um Befruchtung handelt, entzieht Klebs sich selbst den Boden seiner Theorie. Denn handelt es sich um eine Befruchtung, so ist die Vorstellung, daß alle Zellarten gleichzeitig hyperplastisch werden, ganz unmöglich — oder es gehört zur Befruchtung eben weiter nichts als irgend ein Chromatin. Dem widerspricht die Erfahrung. Chromatin enthalten alle Zellen, aber bei weitem nicht alle Zellen befruchten sich. Im Gegenteil! Es befruchten sich nur artgleiche oder artverwandte Zellen.

Cohnheim meint, wo eine Geschwulst entstehe, wären Embryonalzellen in einer über das physiologische Maß hinausgehenden Zahl angehäuft worden und unverbraucht liegen geblieben. Die Bösartigkeit eines Tumors sei keine Eigenschaft seiner Zellen, sondern bezeichne nur eine geringe Widerstandskraft des umgebenden Gewebes. Er hält also für die Ursache aller Geschwülste einen Fehler, eine Unregelmäßigkeit der embryonalen Anlage; er überträgt so eine Theorie, die für die Teratome, namentlich durch Lücke als zutreffend bewiesen ist, auf alle Geschwülste mit Ausnahme der Retentions- und Infektionsgeschwülste.

Indem Cohnheim bei der Embryonalanlage Keime unentwickelt zurückbleiben läßt, gibt er der in der Luft schwebenden Theorie Zieglers, nach der sich die Geschwülste aus Zellen mit besonders starker Lebensbewegung entwickeln, einen realen Boden. Weiter wirkt bei der Cohnheimschen Theorie bestechend, daß sie erklären könnte, weshalb Geschwulstzellen und Zellen des Individuums artgleich sind, weshalb sich aus Malen und Warzen, die mit auf die Welt gebracht werden, öfter Tumoren entwickeln, weshalb sich an gewissen Stellen Geschwülste relativ häufig finden und weshalb das Karzinom des Menschen nicht auf das Tier zu übertragen ist. Die Theorie erscheint verlockend, die Bedenken aber, die sich gegen sie geltend machen, sind schwerwiegend.

Unzweifelhaft existieren Geschwülste, die ihren Ursprung verlagerten embryonalen Keimen verdanken, die Teratome. Aber gerade diese mit ihrem Inhalt an Haaren, Zähnen,

Muskeln usw. haben mit den Karzinomen ungemein wenig Ähnlichkeit. Schon dieser Umstand allein ist recht auffallend. Weiter sollte man meinen, daß, wenn Teratome und Karzinome aus embryonalen Keimen entstehen, Mischgeschwülste dieser beiden Arten etwas Häufiges sein müßten. Karzinom und Teratom an demselben Ort scheinen aber etwas recht Seltenes zu sein. Dann ist die Vorstellung, Zellen sollen 60 und 70 Jahre lang, mit reichlichem Keimstoff versehen, inmitten eines ihrer Entfaltung günstigen Organismus ruhig liegen bleiben, ungemein schwer, um so schwerer als gewisse Tumoren, die wir ziemlich sicher auf versprengte Keimzellen zurückführen können (Adenosarkome der Nieren) gerade in früher Jugend auftreten. Es ist kein Grund zu erkennen, aus dem die frischen, Keimstoff tragenden Zellen nicht wachsen sollen; ganz ruhig bleiben, d. h. frei von allem Stoffwechsel sein, können sie nicht, weil sie ja dann nicht leben könnten. Leben sie aber, was Cohnheim annehmen muß — sonst wird ihr verspätetes Wachstum unerklärlich —, so wachsen sie; das Wachsen ist nur eine Konsequenz des Lebens. Eine Zelle, die frischen Keimstoff hat und lebt, muß sehr bedeutend wachsen. Wenn ein Samenkorn lange Jahre lebt ohne zu wachsen, so liegt dies an den ungemein ungünstigen Verhältnissen, unter denen es lebt. Kommt es in ihm günstige Verhältnisse, so wächst es schnell. Die verlagerte Keimzelle lebt in ihr günstigem Boden. Cohnheim hält als Gelegenheitsursache für das Wachsen der Zelle eine Hyperämie. Das mag man gelten lassen, aber die frühere Ruhe der Zelle wird dadurch um nichts verständlicher. Mit der Anschauung Cohnheims, die Bösartigkeit eines Tumors, die Wachstumsenergie seiner Zellen, beruhe auf Widerstandsunfähigkeit der gesunden Nachbarzellen, haben sich die Pathologen wohl wenig befreundet. Schließlich haben auch noch neuere Arbeiten (Meyer, Askanazy) gelehrt, daß versprengte Keimzellen meist keine besondere Neigung zu exzessivem Wachstum zeigen, sondern untergehen oder im Rahmen des physiologischen Wachstums bleiben.

Mancherlei Hypothesen zur Stütze der wankenden Theorie Cohnheims dürften ihren Zweck nicht erreichen. Die Annahmen einiger Autoren (Borst, Beneke, Schwalbe), die

versprengten Zellen seien nicht als normal zu betrachten, macht die plötzliche Wachstumsenergie nur noch unerklärlicher.

Indem uns die Theorie Cohnheims für die Karzinome, Sarkome unhaltbar scheint, dürfte der grundlegende Gedanke, der zur Theorie führte, als richtig gelten: Wo akute Zellvermehrung ist, muß frischer Keimstoff, muß Befruchtung sein.

Ribbert nimmt die Cohnheimsche Theorie an, erweitert sie aber auf das postembryonale Leben. Er meint, wenn durch einen sehr langsamen, entzündlichen Prozeß Zellkomplexe und ganze Epithelkolben aus dem Zusammenhange mit den übrigen Geweben gelöst würden, könnten die isolierten Teile ein von dem Ganzen unabhängiges, selbständiges Wachstum führen. Die Loslösung müsse sehr langsam, in Monaten bis Jahren erfolgen, damit die abgesprengten Teile für eine selbständige Ernährung befähigt würden; die Gelegenheit, diese Befähigung zu erwerben, sei bei ihnen sehr günstig, da sie während des Entzündungsprozesses durch reichliche Zufuhr von Nahrungstoffen im Blut für ihre weitere Existenz gut gekräftigt sind. Ribbert führt diese Theorie fein durch, versucht aus ihr heraus die anatomischen Bilder zu erklären und sieht die Ursache für das Mißlingen aller Experimente, die zur Erzeugung von Karzinomen mittels irritativer Maßnahmen unternommen wurden, in der relativen Kürze der Zeit, während welcher jene Reize wirkten. Einen prinzipiellen Unterschied zwischen der Entstehungsweise benigner und maligner Tumoren erkennt er nicht an und hält die fressenden, zerstörenden Wirkungen der bösartigen Geschwülste für nichts anderes als den Ausdruck eines lebhaften Wachstums der Tumorbestandteile.

Die Theorie ist nicht befriedigend. Ribbert sagt, indem er es ablehnt, den Geschwulstzellen eine Änderung ihres biologischen Charakters zuzusprechen: „Ist es da nicht besser, daß man, wie wir es tun werden, die bekannten physiologischen Wachstumsprozesse zugrunde legt?“ Nun hat aber die Theorie Ribberts mit einem physiologischen Wachstumsprozeß wenig zu tun. Will man von einem physiologischen Wachstumsprozeß der Teile des Metazoon sprechen, so müssen die wachsenden Teile in physiologischen Wachstumsgrenzen zum Ganzen bleiben, und will man von physiologischem Wachsen rücksichtlich

einzelner Zellen des Metazoon sprechen, so muß man erklären, woher einzelnen Zellen die Wachstumsenergie, die Teilungsenergie kommt. Käme ihnen eine solche lediglich dadurch, daß sie sich loslösen, so wäre das kein physiologischer Wachstumsprozeß, denn erste Bedingung für einen solchen ist Befruchtung. Die Befruchtung aber, welche die losgelösten Zellen haben, ist gleich stark der Befruchtung aller übrigen Zellen desselben Individuums, weil alle Zellen desselben Individuums gleich späte Nachkommen ein und desselben Furchungskerns sind. Die gute Ernährung einzelner losgelöster, im Metazoon verbleibender Zellen kann wohl zu einem etwas beschleunigten Wachstum derselben führen, kann sie aber kaum eine große Teilungsenergie entfalten lassen. So dürfte die Theorie Ribberts für kleinere, gutartige Geschwülste zutreffend sein, nicht aber für solche mit akutem Wachstum. Ribbert spricht von „selbständigen Keimen“. Mit dem Worte „selbständiger Keim“ entzieht Ribbert seiner Theorie selbst den Boden. Keim ist, allgemein ausgedrückt, etwas Befruchtetes, „selbständiger“ Keim im Metazoon muß also etwas Befruchtetes sein, dessen Befruchtung von dem Ganzen unabhängig ist. Und wenn dieses selbständig Befruchtete wächst, dann haben wir den physiologischen Wachstumsprozeß, den Ribbert postuliert. Seine Theorie ist nicht gut annehmbar, weil sie die Wachstumsenergie der losgelösten Teile nicht erklärt. Der sehr wesentliche Unterschied zwischen seiner Theorie und der Cohnheims ist, daß diese die Wachstumsenergie erklärt, weil Cohnheims Tumorzellen embryonale Zellen, also frischen Keimstoff tragende Organismen sind, während Ribbert nicht verstehen macht, woher den im späten Leben abgesonderten Zellen die große Wachstumsenergie kommt. Seine Annahme, daß „die dauernde Wucherungsfähigkeit als eine den Zellen von Hause aus zukommende, lediglich der Auslösung bedürfende Eigenschaft anzusehen“ ist, würde, wäre sie richtig, ohne weiteres die Entstehung von Tumoren erklären. Sie widerspricht aber der biologischen Erfahrung, nach der akutes Wachstum, „Wucherung“, von frischer Befruchtung abhängt.

Gestützt auf das häufige Vorkommen von asymmetrischen Mitosen in den Tumoren baute v. Hansemann seine Theorie

von der Anaplasie der Zelle als Ursache der Geschwülste auf. Er meinte, infolge von pathologischer Kernteilung erlitten die Zellen Einbuße an ihrer Spezifität und näherten sich somit in ihrem Charakter der mehr unbestimmten Eizelle. Die anaplastischen Zellen würden bei ihrer geringen Spezifität durch Reize leicht zur Teilung veranlaßt und bildeten so die Tumoren. Gegen diese Theorie spricht manches.

Die atypischen Mitosen sind wohl als der Ausdruck für die ungünstigen Bedingungen aufzufassen, unter denen die Kernteilung vor sich ging. Es läßt sich kaum leugnen, daß die Bedingungen für die Kernteilung in derartigen Geschwülsten nicht eben günstige sind. Die Zellen drängen sich in Gewebsspalten und -lücken, leiden dort Druck und Zug; da sie an für sie pathologischen Stellen wachsen, sind die Stoffwechselprodukte der sie umgebenden Zellen pathologische Stoffe für sie. Nun haben O. und R. Hertwig, Henneguy, Haecker und andere experimentell bewiesen, daß durch verschiedene pathologische Einflüsse die Kernteilungen anormal verlaufen. Es kommt zu Polyastern, pluripolaren Mitosen. O. Hertwig macht ausdrücklich auf die auffallende Gleichheit aufmerksam der pathologischen Kernteilungsfiguren in bösartigen Tumoren und der anormalen Mitosen in Eiern, die unter pathologischen Einflüssen stehen. Da scheint es denn doch angezeigt, die anormalen Mitosen als Folge der schon bestehenden Geschwulst anzusehen und nicht als deren Ursache. Ferner läßt die Theorie v. Hansemanns die wesentliche Frage offen, woher den anaplastischen Zellen die Teilungsenergie kommt. Zu energischer Teilung gehört frischer Keimstoff, frische Befruchtung. Das ist es, was die anaplastischen Zellen mit der Eizelle nicht vergleichen läßt. Diese enthält frischen, jene nur ebenso alten Keimstoff wie alle übrigen Zellen des Individuums.

Auch Bashford geht von dem häufigen Vorkommen der atypischen Mitosen und eigentümlichen Kernformen in den Geschwülsten aus. Er meint, die Zellen des Metazoon seien nach einer Reihe von Teilungen in ihrer Teilungsfähigkeit geschwächt. Ausdruck dieser Schwäche sei die Asymmetrie der Teilungsfiguren. Zwischen solchen geschwächten Zellen käme es dann zur Befruchtung und infolge davon zu energischen

Teilungen. So entstünde der Tumor. Eigentümliche Kernkonfigurationen halten Bashford und Murray sogar für Kopulationsformen.

Die Theorie ist als richtig kaum anzuerkennen, weil die Annahme, es wäre die Deszendenz von kopulierten Zellen desselben Individuums besonders lebens- und fortpflanzungsfähig, biologischer Erfahrung widerspricht. Nähere Verwandte als die aus dem gleichen Furchungskern stammenden Zellen eines Individuums sind nicht denkbar. Nimmt man zwischen ihnen Kopulation an, so muß man den Tochterzellen nicht eine bedeutende, sondern eine geringe Lebensenergie, Teilungsfähigkeit zusprechen. Die Teilung würde in einigen Generationen zum Stillstand kommen. Würde man dann etwa nochmals neue Befruchtung dieser Zellen wiederum mit den Zellen des gleichen Individuums annehmen, so könnte man nur eine ganz lebensunfähige Deszendenz erwarten. Wenn Bashford die Wachstumsenergie glaubt erklären zu können durch immer neue Befruchtung der Zellen mit Zellen des gleichen Individuums, so kommt man auf Grund allgemeiner biologischer Erfahrungen zur entgegengesetzten Ansicht. Die aus derartigen Kopulationen hervorgegangenen Zellen würden nicht nur keine Teilungsenergie entfalten, sondern kaum leben können.

Borst verlangt für alle echten Geschwülste eine einheitliche Ätiologie. Echte Geschwülste oder das Blastom (Beneke) sei jede Neubildung von Gewebe mit Ausnahme der Regeneration, der Hypertrophie und Hyperplasie und der entzündlichen Neubildungen. Er hält die Grundlage zu allen Geschwülsten für angeboren. Auf primär qualitativ abnorme Gewebe wirken Reize und verursachen das Wachstum. Die Frage, woher den Zellen die Wachstumsenergie kommt, läßt diese Theorie offen. Für kleine Geschwülste mit geringer Wachstumsenergie kann ihre Möglichkeit zugestanden werden, weil wir erfahrungsgemäß wissen, daß Reize Zellteilung veranlassen können. Wir wissen aber auch, daß diese Zellteilung nicht in sehr bedeutendes Wachstum ausartet. Für kleinere Zellwucherungen liegt also überhaupt kein Grund vor, eine pathologische Anlage anzunehmen, weil ganz normale Zellen sich auf Reize auch zu teilen beginnen.

Schleich hebt die Scheidung zwischen Infektionsgeschwülsten und echten Geschwülsten auf und meint, ein prinzipieller Unterschied existiere zwischen ihnen nicht; die einen wie die andern seien Produkte eines spezifischen Reizes. Die durch Reizung irgendwelcher Art infektiös gewordene Gewebszelle selbst übe einen Reiz auf ihre Nachbarzelle aus, „vermittelt dessen diese einen Bewegungsanstoß in ganz spezifischer Richtung erhält.“ Dieser Bewegungsanstoß müsse etwas der Befruchtung ähnliches sein, denn die Geschwulst sei das „Produkt einer pathologischen Zeugung und Befruchtung“. „Infektiös aber zu einem pathologischen Befruchtungskeim kann jede Zelle werden, welche mechanischen, chemischen, thermischen Reizen in erheblicher Weise ausgesetzt ist. Das Gift also, das organisierte Virus, welches die Geschwülste entstehen läßt, bildet sich im tierischen Organismus selbst, die Geschwulstbildung ist eine Form der endogenen Infektion.“

Der Autor vergißt, daß nach unsern Kenntnissen und Erfahrungen in der belebten Welt Befruchtung nie anders vor sich geht, als durch Kopulation zweier Individuen, daß nie Reize irgendwelcher Art eine Zelle in erheblichem Maße fortpflanzungsfähig machen können, daß Befruchtungsfähigkeit Folge bestimmter wohlbekannter Veränderungen des Kernes ist, die man als Reifeerscheinungen bezeichnet. Schließlich stehen der Annahme, es würden die Nachkommen eines Kopulationsvorganges zwischen Zellen desselben Individuums besonders lebensfähig sein, die schon mehrfach vorgetragenen Bedenken entgegen.

Ich möchte auf weitere Theorien über die Ätiologie der Tumoren, so auf die Anschauungen von Marchand, Kelling, Beneke, Rössle, Beard u. a., um so weniger eingehen, als erst ganz jüngst Borst diese Theorien zusammenfassend geschildert und ihre Schwächen dargelegt hat.

Das Karzinom kann nicht durch einen Mikroorganismus hervorgerufen werden. Wäre das der Fall, so sind nur folgende vier Möglichkeiten denkbar.

1. Der Tumor stellt eine Vielzahl jenes artfremden Lebewesens dar. Es wird wohl keinen Forscher mehr geben, der die Geschwulstzelle für ein spezifisches und nicht für ein

atypisches Element hält. Die Richtigkeit dieser allgemeinen Anschauung beweist die Tatsache, daß Übertragung des Karzinoms von Mensch auf Tier nicht gelingt. Die Geschwulstzelle des Menschen ist eben eine menschliche Zelle und findet als solche ihre Existenzmöglichkeit nur beim Menschen. Eine Vielzahl also jenes unbekannten viel gesuchten Lebewesens kann der Tumor nicht sein.

2. Die Parasiten resp. ihre Stoffwechselprodukte wirken reizend auf die menschlichen Zellen und diese vermehren sich. Es ist bereits mehrfach erwähnt worden, wie der Vermehrungsfähigkeit der Zellen auf Reize enge Grenzen gezogen sind. Die Reiztheorie durch Mikroorganismen kann nie die Existenz einer irgendwie größeren, aus Artzellen bestehenden Geschwulst begreiflich machen.

3. Es kommt zu einer Befruchtung zwischen dem Parasiten und der menschlichen Zelle. Diese wüste Annahme würde wenigstens die Wachstumsenergie der Geschwulstzellen erklären. Aber gegen sie spricht vieles. Befruchtung gibt es nur zwischen artgleichen oder artverwandten Organismen, nicht zwischen artfremden. Nun sind kaum artfremdere Lebewesen zu denken als eine allein lebende Zelle und die Zellen des Metazoon. Repräsentieren sie doch die beiden entgegengesetzten Prinzipien, unter denen Zellen überhaupt leben. Die Annahme einer Kreuzung zwischen jenem Fabelwesen und der menschlichen Zelle ist auch deshalb unhaltbar, weil die Tumorzelle unzweifelhaft eine menschliche, wenn auch atypische, Zelle ist, nicht eine neue Art Lebewesen.

4. Der Parasit lebt mit der Metazoonzelle symbiotisch. Unter „Symbiose“ hat man nach de Bary, der den Begriff festlegte und dem die späteren Autoren folgten, das gesetzmäßige Zusammenleben zweier ungleichartigen Organismen zu verstehen. Die beiden Organismen müssen gegenseitig aufeinander angewiesen sein. Wenn also die Karzinomzelle sich teilt, so muß sich gleichzeitig auch immer der Parasit teilen und umgekehrt, sonst gibt es Parasiten ohne Tumorzellen oder Tumorzellen ohne Parasiten; damit hört dann die Existenzmöglichkeit der symbiotischen Organismen auf. Diese Vorstellung von der synchronischen Vermehrung zweier artungleicher Zellen ist sehr schwer, ja unmöglich; denn schließlich

ist jede Zelle ein Organismus, ihre Teilung also abhängig von ihrem eigenen Zustand. Wenn aber das Karzinom eine Mehrzahl symbiotischer Organismen vorstellte, der Art etwa wie Pilzfäden und Algenzellen in der Flechte, so müssen zur Entstehung eines Karzinoms beide Arten Organismen in den Körper eindringen, d. h. das Karzinom muß als solches übertragen werden. Diese Vorstellung führt uns also um keinen Schritt der Erkenntnis näher, weshalb Karzinome entstehen.

Welch merkwürdiges Lebewesen müßte jener hypothetische Organismus sein! Er lebt symbiotisch mit der Menschenzelle, der Hundezelle, der Pferdezelle, der Kaninchenzelle usw. Überträgt man ihn aber vom Menschen auf das Pferd, das Kaninchen usw., so verläßt ihn seine Neigung zur Symbiose mit der Pferdezelle, der Kaninchenzelle usw. Daß sich das Karzinom nicht von einer Tierart auf eine andere verpflanzen läßt, ist wohl bei dem Mißlingen aller derartigen Versuche als Tatsache hinzunehmen. Weiter steht das Vorkommen des Karzinoms bei verschiedenen Tierarten fest. Wie will man diese beiden Facta erklären, würde das Karzinom durch einen Parasiten hervorgerufen? Man muß, will man den Tatsachen nicht Gewalt antun, notwendigerweise für jede Tierart einen speziellen Krebsbacillus annehmen.

5. Spricht gegen die parasitäre Theorie sehr deutlich das vollständig histologisch und biologisch verschiedene Wachstum der Infektionsgeschwülste und der bösartigen Tumoren. Besonders deutlich kommt dies, worauf schon mehrfach aufmerksam gemacht wurde (Orth, Marchand), in den Metastasen zum Ausdruck. Wenn Teile einer Infektionsgeschwulst verschleppt werden, entwickelt sich die neue Geschwulst aus den ortsansässigen Zellen; wenn Teile einer bösartigen Geschwulst verschleppt werden, entwickelt sich die neue Geschwulst aus dem verschleppten Material, den ortsfremden Zellen.

VII.

Eine Theorie über die Entstehung der bösartigen Geschwülste.

Bösartige Geschwulst ist eine solche, deren Zellen akute Wachstumsenergie zeigen. Zellen entwickeln akute Wachs-

tumsenergie, wenn sie frisch befruchtet sind. Es befruchten sich nur artgleiche Zellen. Die Zellen desselben Metazoon befruchten sich entweder überhaupt nicht, oder wenn sie sich befruchten, ist ihre Deszendenz eine lebensschwache, weil sämtliche Zellen des Metazoon Nachkommen derselben Zelle sind. Jede Zelle muß sich mit jeder artgleichen Zelle befruchten können, weil jede Zelle ein Organismus ist.

Aus diesen Sätzen ergibt sich mit Notwendigkeit der Schluß: die bösartigen Geschwülste des Menschen sind Folge der Befruchtung einer menschlichen Zelle durch eine menschliche eines anderen Individuums und die bösartigen Geschwülste des Kaninchens sind Folge der Befruchtung einer Kaninchenzelle mit einer Kaninchenzelle eines anderen Individuums, usw.

Gleichartige Zelle befruchtet sich mit gleichartiger Zelle. Auf der Kopulation gleichartiger Zellen beruht die Existenz der ganzen belebten Welt. Was hier neu und zuerst befremdend erscheint, ist die Annahme, es könnten sich auch andere Zellen des Metazoon als die Geschlechtszellen kopulieren. Diese Annahme erscheint befremdend, weil man stillschweigend den Zellen des Metazoon Kopulations- und somit direkte Fortpflanzungsfähigkeit aberkannte, trotzdem man stets wiederholte, jede Zelle sei ein Organismus. Einem Organismus muß man aber Fortpflanzungsfähigkeit zusprechen. Diese gehört zum Begriff Organismus.

Ist die hier vorgetragene Anschauung, nach der sich Zellen des Metazoon mit gleichen eines artgleichen fremden Individuums kopulieren können, zutreffend, so haben wir eine Erklärung für die Unmöglichkeit, das Karzinom des Menschen auf ein Tier und das Karzinom einer Tierart auf eine andere Tierart zu übertragen. Eine menschliche Zelle kann nur beim Menschen, eine Kaninchenzelle nur beim Kaninchen leben. Wir haben weiter die Erklärung, weshalb die Karzinomzelle, die Sarkomzelle, kein neuartiges Gebilde, sondern nur ein atypisches Gebilde rücksichtlich des Trägers ist, wir begreifen die Wachstumsenergie der Zellen, wir erkennen, weshalb das Karzinom ohne Fieber einhergehen, weshalb es alle Geschicke menschlicher Zellen teilen kann. Es sei auf diese Dinge später im einzelnen eingegangen, zuvor aber die Frage aufgeworfen:

Welche Zellen des Menschen können in einen anderen Menschen gelangen, dort leben bzw. sich kopulieren und fortpflanzen? Daß es Zellen des einen Menschen möglich ist, in einem anderen Menschen eine Zeitlang zu leben und kopuliert sich zu vermehren, beweist die Existenz lebender Spermatozoen in den Geschlechtsteilen der Frau und der Embryo.

Die Annahme, es könnten Knochen-, Muskel-, Leber-, Milz-, Nieren- usw. Zellen sich aus ihrem Verbande lösen, lebend in ein anderes Individuum eindringen und dort weiter leben, ist als phantastisch abzulehnen. Wir müssen uns nach Organismen umsehen, die sich aus dem metazootischen Verbande leicht lösen und so lange wenigstens leben bleiben können, bis sie auf ein gleichartiges Individuum in einem artgleichen Metazoon stoßen. Wir müssen von diesen Zellen weiter die Fähigkeit verlangen, in das fremde artgleiche Metazoon eindringen zu können. Wir haben uns ferner nach Zellarten umzusehen, die keine zu scharf ausgesprochene Eigenart zeigen, sondern die als plastisches Material für verschiedene sich ähnelnde Zellarten gedacht werden können, weil je schärfer ausgesprochen die Eigenart einer Zelle ist, desto seltener die Bedingungen sind, unter denen sie leben kann. Schließlich müssen wir von dem betreffenden Metazoon erwarten, daß es die Möglichkeit des Eindringens der fremden Zelle bietet. Die Forderungen erfüllen zwei Zellarten des Menschen, die epithelialen Elemente und die Wanderzellen. Da fällt sofort auf: Hier dürfte der Weg zu einer Erklärung für die Tatsache sein, daß die bösartigen Geschwülste im wesentlichen zwei verschiedene histologische Charaktere zeigen, den epithelialen des Karzinoms und den ganz unbestimmten, oft deutlich den Wanderzellen gleichenden des Sarkoms. Ich gebrauche den Ausdruck „Wanderzellen“ für die farblosen Elemente des Blutes, weil ich einerseits nicht in der Lage bin, die hier in Rede stehenden Zellen weiter zu spezialisieren und weil andererseits die Wanderfähigkeit diejenige Eigenschaft dieser Elemente ist, auf die ich meine Theorie stütze.

Die Möglichkeit der Loslösung einer epithelialen Zelle von einem Menschen und ihre Übertragung auf einen anderen Menschen liegt nahe genug. Die oberen Schichten der Epi-

thelien werden durch das Nachrücken junger Organismen von der Tiefe her in ihrer Verankerung gelockert und schließlich abgestoßen. Diese Abstoßung wird möglich, weil die Zellen selbst, je mehr sie gegen die Oberfläche hinrücken, desto mehr absterben. Dieser Umstand könnte Bedenken erregen, das Bedenken nämlich, ob diese sterbenden Elemente noch Lebensenergie genug haben, um befruchtend zu wirken. Da man nicht gerade an die alleräußersten Schichten der Epithelien zu denken braucht, ist es nicht angängig, den Epithelzellen Kopulationsfähigkeit abzusprechen. Die relative Häufigkeit der Hautkarzinome an unbedeckten Stellen würde sich so gut erklären lassen. Ob die fremde Epithelzelle in die Blut- oder Lymphbahn gelangt, dort leben, bzw. wie lange sie leben kann, ob und mit welchen Epithelien oder Endothelien sie sich kopulieren kann, darüber läßt sich sehr viel erwägen.

Auch den Wanderzellen steht der Weg von Mensch zu Mensch Tag aus Tag ein offen. Dafür sorgen, abgesehen von indirekten Wegen, die Menschen selbst, indem sie die denkbar idealste Methode zur Übertragung dieser Zellen üben, das Berühren von Schleimhaut mit Schleimhaut. Es ist längst, besonders durch die Untersuchungen von Stöhr, bekannt, daß unter ganz normalen Verhältnissen Wanderzellen das Epithel der Schleimhäute durchbrechen und so auf die freien Oberflächen gelangen. Wird Schleimhaut mit Schleimhaut berührt, so ist kein Grund einzusehen, der die eben auf die Oberfläche gewanderte Zelle des einen Individuums hindern sollte, in das andere Individuum einzudringen. Lebt sie und entfaltet sie ihre amöboide Bewegung, so wird es von mancherlei Umständen abhängen, wie und ob sie durch die Schleimhaut in das Individuum eindringt. In die Blut- oder Lymphbahn gelangt, geht sie, wenn sie unter ungünstige Verhältnisse kommt, zugrunde. Sind die Verhältnisse für ihr Leben günstig, so wird sie weiter leben und sich mit einem artgleichen Individuum kopulieren, wie das artgleiche Zellen tun. Wo die kopulierten Elemente auf ihrer Bahn im Metazoon hängen bleiben, vermehren sie sich, entsteht ein Geschwulst. Sie wird großzellig, wenn die Ernährungsbedingungen am Orte ihres Lebens günstig, kleinzellig, wenn diese ungünstig sind, weil unter günstigen

Bedingungen die Zellteilung später, unter ungünstigen früher eintritt.

Wir können mit großer Sicherheit annehmen, daß in den bei weitem meisten Fällen die in das fremde Individuum eingedrungene Epithelzelle, Wanderzelle, sich nicht kopuliert, sondern untergeht. Zur Konjugation von Protozoen gehören stets eine ganze Anzahl von Bedingungen, namentlich ein besonderer Zustand der zu konjugierenden Individuen. Es muß schon ein großer Zufall sein, wenn die eingedrungene fremde Zelle sich gerade in dem Konjugationszustand befindet und unter passenden Bedingungen auf eine zu derselben Zeit im gleichen Konjugationszustand befindliche, gleichartige Zelle stößt. So erklärt sich, in Anbetracht der häufigen Übertragungsmöglichkeit von Epithel- und Wanderzellen, die relativ geringe Anzahl bösartiger Geschwülste. Wer experimentell die Ätiologie der bösartigen Geschwülste in unserem Sinne prüfen will, hat auf einen nur sehr geringen Prozentsatz von Erfolgen zu rechnen.

Von den weiteren Methoden, mittels deren Wanderzellen des einen Individuums in das andere gelangen, ist wohl die Atmung die häufigste. Gerade auf der Schleimhaut der Bronchien finden sich oft freie Wanderzellen. Werden diese ausgehustet und bringt sie der Zufall in die Atmungswege eines anderen Menschen, so können sie, an die Schleimhaut des Mundes oder Bronchien gelangt, in den fremden Blutkreislauf eindringen.

Wie viele Untersucher lebender Sarkom- und Karzinomzellen mitteilen, u. a. Waldeyer, Lücke, Weigert, wie es oft unschwer Beobachtung unter dem Mikroskop auf dem Objektisch mit konstanter Temperatur lehrt, haben Sarkom- und Karzinomzellen die Fähigkeit amöboider Bewegung. Man sieht sie nach Art der Leukocyten, aber stets in plumpen Formen, einen Teil ihres Körpers langsam vorfließen lassen, bald nur nach einer, bald nach verschiedenen Richtungen. Die Metastasen können wir uns kaum anders entstanden denken, als daß Geschwulstzellen aus ihrem Verbande gelöst und an andere Orte geschleppt werden. Diese Loslösungsmöglichkeit und die Fähigkeit der amöboiden Bewegung dürften zu dem Schluß berechtigen, daß auch Sarkom- und Karzinomzellen auf freie Schleimhaut gelangen und weiter in ein artgleiches

fremdes Individuum eindringen können. Da diese Zellen selbst schon ein frisch befruchtetes Element vorstellen, sind sie für das Individuum, in das sie gelangen, ein um vieles gefährlicherer Organismus als die fremde Epithel- oder Wanderzelle, die zur Entfaltung von Wachstumsenergie erst der Kopulation bedarf. Ob aber die Sarkom- und Karzinomzelle im fremden Organismus zum Tumor wird, ihre Teilungsenergie entfaltet oder untergeht, können wiederum nur die Verhältnisse bestimmen, unter die sie kommt.

Es sei nie vergessen, daß als Karzinom-, Sarkom-, Tumorzelle die Wanderzelle oder Epithelzelle im fremden Individuum nur bezeichnet werden kann, nachdem sie sich kopuliert hat. Nach der Kopulation ist sie, sind ihre Nachkommen Tumorzellen, vor der Kopulation ist sie nur Epithelzelle oder farbloser Blutkörper.

Hat die fremde Zelle im fremden Individuum sich kopuliert, so setzt mit großer Intensität die Teilung ein. Die jungen Elemente werden mit um vieles bedeutenderer Energie als die älteren ortsangehörigen, benachbarten Elemente Nahrungsstoffe an sich reißen. So werden die älteren Zellen in ihrer Ernährung leiden, die jungen drängen sich zwischen sie, komprimieren, verlagern sie. Die Tumorzelle weicht, obgleich sie Artzelle ist, ebenso sehr wie das Tumorgewebe, obgleich es Artgewebe ist, vom Typus der normalen Artzelle und des normalen Artgewebes ab. Es zeigt jenen unklaren, unscharfen Charakter, der Ribbert seine Rückschlags-, v. Hansemann seine Anaplasietheorie aufstellen ließ. Die Tumorzelle weicht von der normalen Zelle ab, weil sie Produkt akuter Befruchtung ist, weil sie am pathologischen Orte wächst, weil sie mit dem Metazoon neurotisch nicht zusammenhängt. Diese funktionelle Zusammenhangslosigkeit, sowohl der Tumorzellen untereinander als auch mit dem Individuum, ist auch in erster Linie an der Abweichung des Tumorgewebes vom Artgewebe schuld.

Die Bedingungen, unter denen die Tumorzelle wächst, sind niemals als ideale für ein Zellwachstum zu halten. Einklemmt in Gewebsspalten und -lücken erleidet sie nicht allseitig den gleichen Zug und Druck. Wir wissen, daß äußere

pathologische Verhältnisse bei der Teilung atypische Mitosen verursachen. Es sind derartige Experimente, namentlich an Eiern (O. u. R. Hertwig) gemacht worden. Auch dürften die Ansichten von Lubarsch und von Ribbert nicht abzulehnen sein. Sie halten das ungemein schnelle Wachstum der Zellen in Gemeinschaft mit der anormalen Gefäßorganisation der Tumoren als Grund für die Asymmetrie der Mitosen.

Ist der Einwanderer eine Karzinomzelle, so stellt er einen mehr oder weniger unklaren Typus vor. Bei dieser mangelnden Charakterschärfe wird die Zelle eher Lebensbedingungen finden, die ihr zusagen, als die deutlicheren Typus repräsentierende Epithel- bzw. Wanderzelle. Die Tumorzelle wird an um so mehr Orten Lebensbedingungen finden, je weniger Charakter sie hat. Sie muß an Charakter notwendigerweise desto mehr verlieren, je öfter ihre Ahnen gewandert sind, d. h. an je verschiedenere Orten sie gelebt haben. Die Zelle einer Geschwulst, deren Ahnen schon 3, 4 oder mehr Individuen passiert haben, ist ein Organismus, der durch seine Abstammung an mehr Orten zu leben vermag als eine Geschwulstzelle, deren Ahnen nur in dem Individuum gelebt haben, das durch Kopulation zweier Epithel- oder Wanderzellen, einer fremden und einer eigenen, dem Stammvater der Tumorzelle Geburtsort war. Die Fälle von Tumoren müssen im allgemeinen von Jahr zu Jahr zunehmen, weil die Geschwulstzellen, je mehr Individuen ihre Ahnen passiert haben, desto eher Lebensbedingungen finden. Selbstredend ist der Keimstoff der Tumorzelle, wie jeder Zelle, nachdem sie bzw. ihre Tochterzellen sich eine Anzahl mal geteilt haben, erschöpft. So kann es kommen, daß der späte Nachkomme einer kopulierten Epithel- bzw. Wanderzelle, wenn er in ein artgleiches Metazoon gerät, nicht mehr genügend Lebensenergie besitzt, um zum Tumor auszuwachsen.

Die Wachstumsenergie des Tumors hängt, abgesehen von der Gunst oder Ungunst des Ortes, direkt von der Teilungsenergie der kopulierten Epithel- oder Wanderzellen bzw. der eingedrungenen Tumorzelle ab. Die Teilungsenergie kopulierter Zellen wird wesentlich bestimmt durch das Alter der kopulierten Zellen, ferner durch den Umstand ihrer eventuellen Verwandt-

schaft, schließlich noch durch sonstige, uns noch unbekannte Bedingungen. Lehren uns doch bei Metazoen wie bei Protozoen gesammelte Erfahrungen, daß, abgesehen von Alter und Verwandtschaft, wir nicht die Gründe angeben können, weshalb manche Befruchtungen nicht gute und reichliche Zucht geben. Daß wir in den verschiedenen Formen der Epithelzellen am gleichen Ort, daß wir in den verschiedenen Arten der weißen Blutkörper verschiedene Altersstufen desselben Organismus zu sehen haben, ist nicht zu bezweifeln. Kommt es zur Kopulation alter Organismen oder von nahverwandten Organismen, z. B. von Zellen echter Geschwister, so wird die kopulierte Zelle wenig Wachstumsenergie zeigen, ebenso wenig wie die eingewanderte Zelle eines alten Tumors. So erklärt es sich, weshalb Tumoren mit dem echten Charakter des Karzinoms spontan heilen können. Es sind derartige unzweifelhafte Fälle, allerdings selten, beschrieben worden. Sie werden auch stets selten bleiben; hat der Tumor soviel Wachstumsenergie, daß er groß genug für die Diagnose wurde, so ist die Wahrscheinlichkeit, er werde zu wachsen aufhören, gering; hat der Tumor aber sehr wenig Wachstumsenergie, so verkümmert er und wird resorbiert, ehe die Möglichkeit einer Diagnose vorliegt. Es gibt wohl viel mehr Tumoren als diagnostiziert oder auf dem Sektionstisch gesehen werden.

Ehrlich und seine Schüler züchteten die Zellen von Mäusekarzinomen nach Art der Bakterien. Indem sie das gesamte Material des primären Tumors auf zahlreiche Mäuse verimpften und den jeweilig am besten wachsenden Tumor wieder auf zahlreiche Tiere übertrugen und so fort erhielten sie Zellen mit großer Wachstumsenergie. Sie wählten also aus ihrem jeweiligen Zuchtmaterial die am besten gedeihenden Individuen aus und züchteten sie weiter. Unsere Theorie zwingt anzunehmen, daß die Wachstumsenergie der Tumorzellen schließlich abnimmt, da ihr Keimstoff mehr und mehr verdünnt wird, sie sich gegenseitig aber als Abkömmlinge der gleichen Zelle nicht befruchten. Bei den Bedingungen, unter denen Ehrlich transplantierte, nämlich Übertragung der stets lebenskräftigsten Individuen, muß man eine sehr wachstumskräftige Deszendenz erhalten, schließlich muß aber der Zeugungskreis erschöpft sein.

Dies kann sehr lange dauern. Für *Leucophrys patula*, ein Infusorium, hat Maupas nachgewiesen, daß erst nach 300 Generationen, bei den Nachkommen eines befruchteten Individuums, wieder Neigung zur Konjugation eintritt, d. h. der Zeugungskreis abgeschlossen ist. Da die Vorstellung nicht angeht, es könnte die Deszendenz derselben Zelle in infinitum stets kräftiger werden, ohne daß neuer Keimstoff Zutritt, muß man für den Fall, es würden jene Mäusetumorzellen weiter an Lebensenergie zunehmen, schließen, es habe eine neue Befruchtung stattgefunden. Zu diesem Schluß bestimmt noch besonders die mehrfache Erfahrung (Ehrlich und Apolant, Loeb u. a.) des Auftretens von Sarkom im transplantierten Mäusekarzinom. Zur Annahme einer Umwandlung der Karzinomzelle in die Sarkomzelle dürfte sich schwer jemand verstehen. Auch die andere Theorie, z. B. Existenz eines Carcinoma sarcomatodes (v. Hansemann) von Anfang an, kann kaum befriedigen. Die Frage, woher plötzlich im Karzinom Zellen neuer Art mit noch bedeutenderer Wachstumsenergie als die Karzinomzelle auftauchen, scheint ausreichend nur die Hypothese einer neuen Befruchtung zu beantworten. Die biologischen Verhältnisse liegen hier ungemein kompliziert. Es werden atypische Zellen, Karzinomzellen transplantiert. Ob man berechtigt ist zwischen diesen und wenig differenzierten Zellen des Individuums, auf das transplantiert wurde, Kopulationsmöglichkeit anzunehmen, möchte dahingestellt bleiben. Auch ist die Wahrscheinlichkeit nicht abzulehnen, es seien bei der Transplantation Wanderzellen mit übertragen worden und zwischen ihnen und der Wanderzelle des Individuums, auf das transplantiert wurde, sei es zur Befruchtung gekommen. Hiergegen scheint allerdings die Erfahrung zu sprechen, nach der bei Transplantation gesunden Gewebes, bei der wohl auch Wanderzellen mit übertragen werden, bösartige Tumoren nicht auftreten. Es kommt aber ein recht wesentliches Moment hinzu; das ist das Verhältnis des transplantierten Gewebes zu dem Individuum, dem es entnommen wurde. Hierin verhält sich normales Gewebe ganz anders als ein Karzinom, weil jenes mit dem Träger eine biologische Einheit bildet, dieses nicht, indem jenes mit dem Träger ein gemeinsames Nervensystem hat, dieses nicht. Es ist auf die

Beziehungen zwischen dem bösartigen Tumor und seinem Träger bereits hingewiesen worden.

Weil Form und Funktion der Zelle von den Bedingungen abhängen, unter denen sie leben, zeigen die Karzinome, Sarkome im allgemeinen ein sehr verschiedenes Bild, können die primären Tumoren und ihre Metastasen verschiedene Bilder gewähren, können von demselben Karzinomkranken infizierte Individuen klinisch und histologisch verschiedene Krebse aufweisen.

Es ist sicher, daß die bösartigen Tumoren nicht selten an Stellen entstehen, an denen sich Narben, Warzen, Geschwüre, gutartige Geschwülste befanden. Man sprach stets davon, daß sich oft Karzinome, Sarkome aus Warzen, Geschwüren, gutartigen Geschwülsten entwickeln. Man schloß: Weil hier früher gutartige Zellen waren, jetzt aber bösartige sich finden, sind aus den gutartigen Zellen bösartige geworden. Einen Beweis für diese Behauptung dürfte nie jemand erbracht haben. Mir dünkt der Beweis auch unmöglich. Der Grund dafür, daß sich an, ganz allgemein ausgedrückt, pathologischen Stellen bösartige Tumoren entwickeln, dürfte allein in der anormalen Lagerung, dem anormalen Zustand der Gewebe an derartigen Stellen zu suchen sein. Dieser Zustand macht in dubio Gewebe geeigneter, die im Blut- oder Saftstrom kreisende, große kopulierte Wanderzelle, oder die große, sich teilende Karzinomzelle festzuhalten als der normale Zustand der Gewebe. Es entwickeln sich aus Geschwüren, gutartigen Tumoren usw. Karzinome, nicht weil die Zellen im Geschwür, im gutartigen Tumor bösartig werden, sondern weil im Geschwür, im gutartigen Tumor eine kopulierte Wanderzelle, eine fremde eventuell kopulierte Epithelzelle, eine sich teilende Karzinomzelle eher hängen bleibt als im gesunden Gewebe.

Zweifellos entstehen nicht selten im Anschluß an Traumen, sei es eine einmalige Verletzung, sei es eine mehr chronische Reizung bösartige Tumoren. Man nimmt an, durch den Reiz, die akute oder chronische Verletzung, würden die bis dahin gutartigen d. h. sich in den Grenzen normalen Wachstums haltenden Zellen der verletzten Gegend bösartig, entfalteten bedeutende Wachstumsenergie. Bei dieser Vorstellung macht es

ungemeine Schwierigkeiten, die Frage zu beantworten, weshalb in den allermeisten Fällen sich an eine Verletzung kein Tumor anschließt. Zur Antwort muß man notwendigerweise den angeblich zum Tumor auswachsenden Zellen bestimmte Eigenschaften zusprechen, die sie von anderen Zellen unterscheiden. An Theorien für derartige Eigenschaften ist kein Mangel. (Israels Teilungsreiz-Vererbung, Schaper und Cohens Indifferenzonen, Benekes mangelhafte Regulationskraft, Borrmanns Zelldystopien usw.) Keine derartige Theorie scheint irgendwie allgemeiner anerkannt zu sein. Andere Theorien lassen die den Tumor umgebenden Zellen schwach werden.

Der Ort eines Tumors, sei es eines akuten, sei es eines chronischen, ist durch die pathologische Beschaffenheit des Gewebes wohl prädisponiert eine fremde Epithelzelle, eine eventuell in Blut- oder Saftstrom kreisende kopulierte Wanderzelle oder geteilte Karzinomzelle festzuhalten. Beherbergt der Verletzte eine solche, so ist die Vorbedingung für die Entstehung des Tumors gegeben. Beherbergt er keine derartige Zelle, so kann sich auch kein Tumor entwickeln. Der Tumor entwickelt sich nicht, indem die gutartigen ortsangehörigen Zellen bösartig werden, sondern indem die fremde bösartige Zelle in dem pathologisch veränderten Gewebe des Ortes fixiert wird und sich zu teilen beginnt. Diese Ätiologie dürfte auch für jene eigenartigen Tumoren heranzuziehen sein, die in frühester Jugend auftreten und neben dem embryonalen Ursprung veratenden Gewebe Sarkomzellen zeigen. Ich stelle mir vor, eine gepaarte Wanderzelle oder die fremde Tumorzelle werde eher an dem Orte hängen bleiben, an dem ein embryonales Gewebe anormalerweise wächst, also pathologische Verhältnisse schafft, als an Orten mit normalen Verhältnissen. Zwischen den echten Teratomen und diesen embryonalen Geschwülsten ist der Unterschied, daß jene Vertreter aller drei Keimblätter auch Nervengewebe enthalten, diesen das Nervengewebe fehlt. Das Vorhandensein oder Fehlen von Nervengewebe im Tumor ist aber für die Art des Wachstums ein ungemein wesentlicher Punkt.

Ein recht anfechtbarer Gedankengang hat viel von einer erblichen Belastung, einer Prädisposition für Karzinom, sprechen

lassen. Man deduzierte so: Es gibt Städte, Häuser, Familien, in denen Krebserkrankungen häufig sind; folglich muß in dieser Stadt, in diesem Hause, in dieser Familie irgend etwas sein, was die Karzinome hervorruft; dieses Etwas sollte in diesem Boden, diesem Hause, dieser Familie aus irgendwelchen Gründen besonders gut gedeihen. Man kann die Häufigkeit des Karzinoms in einzelnen Familien, Städten, Häusern sehr gut ohne erbliche Belastung, ohne Prädisposition, ohne ein dunkles Etwas erklären. Wo ein Karzinomfall ist, steht weiteren Fällen Tür und Tor offen; wo viel Karzinomfälle sind, werden viele Karzinomfälle bleiben, denn jeder Kranke kann die Krankheit vielfach übertragen. Im engen Verkehr der Familienmitglieder ist der Übergang einer Karzinomzelle von Individuum zu Individuum erleichtert. Es kann aber viel Zeit vergehen, ehe die Krankheit manifest wird. Sie kann erst diagnostiziert werden, wenn der Tumor groß genug ist, um Störungen zu verursachen. Ist die Karzinomzelle ein nicht gar zu frischer Abkömmling ihres Stammvaters, jenes kopulierten Individuums, und sind die Verhältnisse, unter die sie gerät, nicht sehr günstig, so kann die Geschwulst erst nach langer Zeit genügende Größe erreicht haben, um der Diagnose zugänglich zu sein.

Das jugendliche Individuum mit seiner elastischen, dichten Haut bietet dem Eindringen einer fremden Epithelzelle wohl mehr Widerstand als die harte, rissige Haut älterer oder ganz alter Leute. Die bewegliche und geschmeidige Wanderzelle wird aber, der Schleimhaut aufgepreßt, mitunter wohl Möglichkeit finden, in das fremde Individuum einzudringen. So erkläre ich mir, weshalb Hautkarzinome in der Jugend fast gar nicht, andere Karzinome selten vorkommen und die überwiegende Mehrzahl der jugendlichen Tumoren Sarkome vorstellen. Da die Wachstumsenergie der kopulierten Zellen sowohl von der Jugend der eingewanderten, als von der Jugend der dem Individuum gehörenden Zelle abhängt, wird im allgemeinen der Tumor desto langsamer wachsen, je älter der Träger ist. Wächst bei einem älteren Individuum ein Tumor sehr schnell, so hat man sich vorzustellen, daß in diesem Individuum nicht eine Kopulation stattgefunden habe, sondern

daß bereits eine Tumorzelle mit großer Wachstumsenergie eingedrungen sei.

Da hier unternommen wurde alle Erscheinungen an bösartigen Geschwülsten aus biologischen Eigenschaften der Einzelzelle abzuleiten, mußte die Erklärung für das häufigere Vorkommen der bösartigen Geschwülste im Alter als in der Jugend aus Alterserscheinungen der einzelnen Zelle erklärt werden. R. Hertwig hat dieses auch versucht; allerdings geht er von einem ganz anderen Gedanken aus als wir. R. Hertwig unterscheidet ein organotypisches und zytotypisches Wachstum der Zellen. Im Anschluß an von ihm beobachtete Altersveränderungen bei *Actinosphaerium Eichhornii*, welche an die Zellgebilde in bösartigen Tumoren erinnern, hält er die Fähigkeit der Zellen zum zytotypischen Wachstum, zur Tumorbildung, als eine Alterserscheinung.

Spricht man den Zellen des Metazoon die Eigenschaft zu dem einen wie dem andern Wachstum zu, so faßt man sie das eine Mal mehr als funktionelle Teile des Ganzen, das andere Mal als etwas Selbständiges auf. Die Entfaltung der einen oder anderen Eigenschaft muß wesentlich von der Existenz bzw. Leistung eines Nervensystems abhängen. Solange die Zelle im Verbande des Metazoon lebt, stellt sie eine mit ihr durch ein Nervensystem verbundene funktionelle Einheit vor. Wie die mangelnde Reaktion älterer Leute beweist, erleidet das Nervensystem Altersschäden. Man könnte dann das zytotypische Wachstum zurückführen auf den mangelnden Einfluß des Nervensystems, das normalerweise für ein synergetisches Wachstum des ganzen Metazoon, also für ein organotypisches Wachstum bei einzelnen Zellen sorgt. Diese Anschauung fände um so bessere Stütze, als die bösartigen Geschwülste nervenlos und ihre nervösen Verbindungen mit dem Träger der Geschwulst sehr mangelhafte sind. Die Anschauung R. Hertwigs scheint deshalb schwer annehmbar, weil sie über die Frage nicht hilft, woher den Zellen die Wachstumsenergie kommt.

Nach den Untersuchungen von Maupas teilt sich das befruchtete Protozoon fortgesetzt, ohne daß die Nachkommen Neigung zu neuer Kopulation zeigen. Erst nach Produktion einer langen Reihe von Generationen (*Leucophrys patula* 300,

Onychodromus grandis 140, *Stylonichia pustulata* 130) tritt die Neigung zur Kopulation wieder auf. Fortgesetzte Teilung ohne Konjugation führt, wie R. Hertwig gezeigt hat, zum Untergang der Zucht. Jede Zelle des Metazoon ist ein Nachkomme der befruchteten Fortpflanzungszelle. Erst spätere Nachkommen der primär befruchteten Zelle zeigen wieder Neigung zur Kopulation. Die Zellen des Metazoon teilen sich verschieden schnell. In der Jugend des Individuums gibt es relativ wenig, im Alter relativ viel späte Nachkommen der befruchteten Zelle. Deshalb gibt es im Alter mehr Zellen mit Kopulationsneigung als in der Jugend. Auf Basis unserer Theorie müssen deshalb die böartigen Geschwülste im Alter häufiger sein als in der Jugend. Andere Gründe für diese Erscheinung haben wir schon vorher entwickelt.

Ob der Tumor von einem Punkte aus wächst oder mehrere Proliferationszentren hat, hängt von der Fixierung der befruchteten Wanderzelle bzw. der eingewanderten Karzinomzelle und von der Beschaffenheit des Gewebes an der Fixationsstelle ab. Die sich teilende Zelle kann derart gelagert sein, daß ihre Tochter- und Enkelzellen mit ihr in Zusammenhang bleiben müssen, oder derart, daß durch einseitigen Druck der Umgebung, durch Lymphströmungen oder andere Ursachen die Abkömmlinge von der Mutterzelle entfernt werden. In jenem Falle wird der Tumor von einem, in diesem von mehreren Punkten aus wachsen. Verschiedene Proliferationszentren sind als Metastasen aufzufassen. Diese Metastasen und das primäre Proliferationszentrum wachsen in gleicher Art, weil sie bei ihrer räumlichen Nähe unter den gleichen äußeren Bedingungen stehen.

Wird eine Tumorzelle aus dem Verbande des Tumors gelöst und gerät entfernt von diesem unter andere, bessere Bedingungen, als sie am Orte der primären Geschwulst sind, so kann es kommen, daß, während der primäre Tumor langsam, der metastatische schnell wächst. Die verschiedenen örtlichen Bedingungen, unter denen primäre Geschwulst und Metastasen wachsen, erklären, weshalb beide Geschwülste histologisch verschiedene Bilder darbieten können. Ist das Zellmaterial des primären Tumors mit sehr bedeutender Wachstumsenergie

begabt, so wird auch die Vermehrungsenergie der fortgerissenen Zellen sehr bedeutend sein. Da derartig in akutester Weise sich vermehrende Zellen das histologische Bild beherrschen, werden primäre Geschwulst und Metastasen histologisch gleichen Charakter haben. So erklärt sich die histologische Übereinstimmung, welche wir bei schnellwachsenden Sarkomen zwischen der primären Geschwulst und den Metastasen finden.

Bösartige Geschwülste sind wohl schon in allen Organen, an allen Orten des Menschen beobachtet worden. Dies erklärt sich nach unseren Anschauungen einfach. Die fremde Zelle bzw. die Karzinomzelle kann durch den Blut- bzw. Lymphstrom überallhin verschleppt werden. Wo die Zelle sich kopuliert, wo die sich teilende Krebszelle hängen bleibt, entsteht die Geschwulst. Nun ist es aber unzweifelhaft, daß gewisse Orte, so der Magen, der Mastdarm, der Uterus, die Mamma, relativ häufiger an Krebs erkranken als andere Organe. Der Grund dafür muß in irgendwelchen eigentümlichen normalen oder sehr häufig vorkommenden pathologischen Raumanordnungen in diesen Organen liegen, welche zur Festhaltung der fremden Zelle oder der großen Doppelzelle besonders geeignet sind. Bedenkt man, daß gerade der Magen, der Mastdarm, die Geschlechtsteile der Frau vielfachen Unbilden ausgesetzt sind, so hat die Annahme, diese Organe befänden sich oft partiell in einem nicht normalen Zustande, der weiter keine besonderen Krankheitserscheinungen macht, viel Wahrscheinlichkeit für sich.

Sicherlich ist es auch kein Zufall, daß vier Fünftel aller Hautkrebsse bei Tieren an den Übergangsstellen von Schleimhaut zur Haut vorkommen, daß bei den Schweinen die Krebsse fast nur von den Unterkiefern und von der Kastrationswunde, bei den Mäusen nur von der Mamma ausgehen. Wenn bei einzelnen Tierarten die Geschwülste stets die gleichen Ausgangspunkte haben, so muß man hierfür prädisponierende Momente annehmen. Der Ort muß das Eindringen der fremden Zelle begünstigen; es müssen an dem Orte für die Kopulation günstige Bedingungen und geeignete Zellen vorhanden sein; die tektonischen Bedingungen des Ortes müssen für das Fixieren der kopulierten Zelle vorteilhaft sein.

Die Krebszelle des Menschen kann das Schicksal jeder Zelle des menschlichen Körpers teilen, weil sie eben Teil des Menschen ist. Sie kann atrophieren und ihre Stelle kann ein Narbengewebe einnehmen; sie kann fettig degenerieren, verkalken usw. Ob sie eine dieser Veränderungen durchmacht und welche, das liegt an ihrer Lebensenergie und den Verhältnissen des Ortes, an dem sie lebt.

Im Gegensatz zu Infektionskrankheiten geht das Karzinom, solange es nicht zerfällt, ohne Fieber einher. Bei der Tuberkulose, Pest usw. gelangt eine Zelle in den Organismus, der diesem vollkommen fremd ist. Daher sind ihre Stoffwechselprodukte diesem fremd, d. h. ein Gift für ihn. Auf dieses Gift reagiert der Organismus mit Fieber. Die Karzinomzelle im Menschen stammt auf mehr oder weniger weiten Umwegen vom Menschen selbst. Ihre Stoffwechselprodukte müssen denen der Zellen, die normaliter im Menschen vorkommen, ähnlich sein, sind kein Gift für ihn. Deshalb kommt es nicht zu Fiebererscheinungen. Daher ist eine Karzinomkachexie als hervorgerufen durch schädliche Umsatzprodukte der Tumorzelle oder einer den Tumor verursachenden infizierenden Zelle nicht zuzugeben. Man kann diese Ätiologie der Kachexie vollkommen entbehren, da genügend andere ätiologische Momente zur Verfügung stehen. Das von dem Karzinom befallene Organ wird in seiner physiologischen Funktion gestört; dadurch leidet der ganze Organismus. Es finden Blutverluste statt. Das Karzinom verjaucht. Wächst der Tumor zu irgendwie erheblicher Größe, so stellt er mit der ausgesprochenen Wachstums- und Teilungsenergie seiner Zellen und der reichlichen Versorgung mit Gefäßen eine Masse im Körper vor, die das allgemeine Ernährungsmaterial sehr energisch an sich reißt. Dadurch müssen die übrigen Zellen leiden. Schließlich sei noch einer Anschauung v. Recklinghausens gedacht, die für manche Fälle vielleicht zur Erklärung des allgemeinen Verfalls Karzinomatöser mit herangezogen werden kann. v. Recklinghausen meint, daß, wenn die Drüsen bzw. Epithelzellen, die vom Organismus normalerweise in regelmäßiger Art abgestoßen werden, in Hohlräume kommen, aus denen sie, wie beim Karzinom, nicht nach außen entfernt werden können, diese

toten und zerfallenden Stoffe ein Gift für den Organismus darstellen.

Man kann nach der hier entwickelten Theorie mit gutem Recht die bösartigen Geschwülste auch als Infektionskrankheit bezeichnen, da man unter einer solchen eine Krankheit zu verstehen hat, die durch das Eindringen eines fremden Lebewesens in einen Organismus verursacht ist. Die bösartigen Geschwülste, als Infektionskrankheit aufgefaßt, sind aber von den anderen Infektionskrankheiten scharf unterschieden. Bei diesen dringt eine artfremde Zelle in den Organismus ein, bei diesen eine artgleiche.

Das Karzinom ist bei Tieren viel seltener als bei Menschen, weil die Tiere mit ihren Haaren, Federn, Schuppen im allgemeinen besser gegen das Eindringen fremder Zellen durch die Epidermis geschützt sind als die Menschen, weil ferner bei den allermeisten Tieren von Schleimhaut so gut wie nichts frei an der Außenwelt liegt und weil schließlich Tiere selten die eigene Schleimhaut mit einer fremden berühren.

VII.

Zusammenfassung.

Das Nervensystem verbindet reizleitend die Zellen des Metazoon. Deshalb bewirken sich die Zellen gegenseitig, arbeiten synergetisch. Die Zellen der bösartigen Geschwülste stehen durch ein Nervensystem weder untereinander noch mit dem Träger der Geschwulst in naher Verbindung. Deshalb bewirken sie sich wachsend nicht gegenseitig, noch werden sie von dem gesamten Organismus bewirkt. Sie wachsen sinn- und planlos.

Reiz kann nicht Grund der bedeutenden Teilungsenergie der Tumoren sein, weil die Teilungsvorgänge an Zellen nach Reizen nicht zu umfangreichen Neubildungen führen. Für gutartige, wenig umfangreiche Geschwülste können Reize als ätiologischer Grund ausreichen. Versprengte embryonale Keime, Eier müssen Tumoren bilden, denen mehr oder weniger deutlich das Charakteristikum der Descendenz von Eiern bzw. einer Keimzelle anhaftet, sich nämlich zu differenzieren und ein Ganzes zu bilden.

Jede Zelle ist ein Organismus; sie hat als solcher die Fähigkeit, unter bestimmten Bedingungen sich zu erhalten, zu wachsen, sich fortzupflanzen. Man muß den das Metazoon konstituierenden Zellen, auch abgesehen von den Geschlechtszellen, diese Fähigkeit zusprechen. Frisch befruchtete Zellen zeigen bedeutende Wachstumsenergie. Beginnt eine der Zellen des Metazoon sich akut zu teilen, so ist anzunehmen, daß hier frische Befruchtung vorliegt.

Die bösartigen Geschwülste können nicht Folge eines Befruchtungsvorganges zwischen Zellen desselben Individuums sein. Die Zellen eines Metazoon sind als Descendenten desselben Furchungskerns denkbar nächste Verwandte. Nach vielfach bestätigten biologischen Gesetzen zeigen Inzuchtsprodukte geringe Lebensenergie. Die Zellen der bösartigen Geschwülste zeigen ungemein große Lebensenergie.

Nur artgleiche Zellen befruchten sich. Die bösartigen Geschwülste des Menschen müssen Folge der Befruchtung einer menschlichen Zelle durch eine menschliche Zelle und die des Hundes Folge der Befruchtung einer Hundezelle durch eine Hundezelle sein.

Der epitheliale Charakter der bösartigen Geschwülste (Karzinom), sowie ihr oft ganz unbestimmter, deutlich an Leukocyten erinnernder Charakter (Sarkom) weisen darauf hin, die Tumorzelle als Descendenten einer Kopulation zwischen epithelialen Elementen oder Wanderzellen aufzufassen. Und gerade für diese beiden Zellarten liegt die Möglichkeit, sich aus dem Verbande des Metazoon zu lösen und in ein artgleiches fremdes Individuum einzudringen, sehr nahe.

Die Sarkom- und Karzinomzelle hat, wie die Wanderzelle, die Fähigkeit amöboider Bewegung. So wird sie wohl auch wie die Wanderzelle, auf Schleimhaut frei austreten und dann in andere Individuen gelangen können. Daß sie sich öfter aus ihrem Verbande löst, beweisen die Metastasen. Die in ein fremdes Individuum eingedrungene Tumorzelle stellt für den Wirt ein viel gefährlicheres Element dar als die fremde Epithel- oder Wanderzelle, weil jene ein frisch befruchteter Organismus ist, diese zur Befruchtung erst der Kopulation bedarf.

Wo die kopulierte Wanderzelle oder die fremde Tumorzelle auf ihrem Wege im Individuum hängen bleibt, wo die Befruchtung einer fixierten Epithelzelle stattfindet, entsteht die bösartige Geschwulst. Die Zellen der bösartigen Geschwülste sind nicht alte Zellen des Individuums, die ihren Charakter gewandelt haben, sondern junge Descendenten einer frisch befruchteten Zelle des den Tumor tragenden oder eines artgleichen Individuums.

Die Theorie macht Anatomie und Biologie der Geschwulstzellen und Pathologie der Geschwülste verstehen.

Benutzte Literatur.

- Apolant, Die epithelialen Geschwülste der Maus. Arb. a. d. kgl. Instit. f. exper. Therapie, 1906.
- Derselbe, Über den jetzigen Stand der Krebsforschung. Therapie der Gegenwart, 1906, H. 4.
- Derselbe, Über die Entstehung eines Spindelzellensarkoms usw. Verhdlgn. d. deutsch. path. Ges. in Meran. Jena 1906.
- Askanazy, Die Dermoidcysten usw. Bibl. med. Abt. C, 1905.
- de Bary, Die Erscheinungen der Symbiose. Straßburg 1879.
- Bashford, Problems of cancer. Brit. med. Journal, 1903.
- Derselbe, Reports, scientif. on the investigations of the cancer research fund.
- Bashford and Murray, The significance etc. The Lancet, 1904.
- Bashford, Murray, Cramer, Einige Ergebnisse usw. Berl. klin. Woch., 1905.
- Basso, Experim. Beiträge usw. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn., Bd. 22.
- van Beneden, Recherches sur la maturation de l'œuf etc. Leipzig 1883.
- van Beneden und Neyt, Nouvelles recherches etc. Leipzig 1887.
- Beneke, Über phys. u. pathol. Wachstum. Berl. klin. Woch., 1905.
- Born, Die Struktur des Keimbläschens usw. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 43.
- Borrmann, Zur Metastasenbildung usw. Verhdlg. d. deutsch. path. Ges. zu Kassel, 1903.
- Derselbe, Nochmals die Entstehung des Karzinoms. Münch. med. Woch., 1905.
- Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. 1902.
- Derselbe, Über Wesen und Ursache der Geschwülste. Würzburger Abhandlungen, Bd. VI, H. 8/9.
- Chabry, Product. expérim. etc. Compt. rend. Soc. Biol., 1888.
- Cohnheim, Vorlesungen über allgem. Pathologie. Berlin 1882.
- Colucci, Sulla regenerazione etc. Memor. d. R. Acad. d. Bologna, 1890.
- Disselhorst, Berl. tierärztl. Woch., 1903, Nr. 5.
- Driesch, Über Variat. d. Mikromerenbildung. Mitteil. d. Zool. Stat., Neapel 1893.

- Driesch, Exper. Veränderungen des Typus d. Furchung usw. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 55.
- Derselbe, Entwicklungsmech. Studien. Zeitschr. f. wiss. Zool., 1891.
- Derselbe, Zur Analys. d. Potenz usw. Arch. f. Entwickl.-Mechan., Bd. II.
- Ehrlich, Arb. a. d. kgl. Inst. f. exper. Path., H. 1.
- Ehrlich und Apolant, Beob. über mal. Mäusetum. Berl. klin. Woch., 1905.
- Dieselben, Zur Kenntnis der Sarkomentwicklung usw. Centralbl. f. allg. Pathol. usw., 1905.
- Fischel, Über Regener. d. Linse. Anat. Hefte, Bd. 14.
- Flemming, Zellsbst., Kern- u. Zellteilung. Leipzig 1882.
- Derselbe, Über das Verhalten des Kerns usw. Dieses Arch., Bd. 77.
- Fairchild, Über Kernteilung usw. Jahrb. f. wiss. Botan., 1897.
- Fraenkel, Über die Versuche usw. Centralbl. f. allg. Path. usw., Bd. 14.
- Gaebel, Volkmanns klin. Vorträge, Nr. 403.
- Haaland, Les tumeurs de la souris. Annal. de l'Inst. Pasteur, 1905.
- Haecker, Biol. Centralbl., 1904.
- v. Hansemann, Studien über die Spezifität usw. Berlin 1893.
- Derselbe, Die mikrosk. Diagn. d. bösart. Geschw. Berlin 1897.
- Herbst, Über die Regeneration usw. Arch. f. Entwickl.-Mech., Bd. 9 u. 13.
- Herlitzka, Contrib. al studio etc. Arch. f. Entwickl.-Mech., Bd. 2.
- Hertwig, O., Die Zelle u. d. Gewebe. Jena 1893/98.
- Derselbe, Beitr. z. Kenntnis usw. Morph. Jahrb., Bd. 1, 2, 4.
- Derselbe, Die Symbiose. Jena 1883.
- Hertwig, R., Über d. Konjugat. d. Infusorien. Abhandl. d. bayr. Akad. d. Wiss., 1889.
- Hertwig, O. und R., Über d. Befruchtungs- u. Teilungsvorg. usw. Jena 1887.
- His, Über d. sog. Amitose. Anat. Anz., 1900.
- Holl, Über d. Reifung d. Eizelle d. Huhns. Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 99.
- Israel, Probleme d. Krebsätiol. Arch. f. klin. Chir., Bd. 67.
- Klebs, Allg. Pathol., Jena 1887/89.
- Keuten, Die Kernteilung von Euglena vir. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 60.
- Korschelt, Beiträge z. Morph. u. Phys. d. Zellkerns. Zool. Jahrb., 1880.
- Lebert, Traité prat. des mal. cancéreus. Paris 1851.
- Loeb, Über Transplant. usw. Dieses Archiv, Bd. 172.
- Derselbe, Further exper. usw. Amer. Journ. of Physiol., Bd. IV.
- Derselbe, Exper. on artific. parthenog. etc. Amer. Journ. of Physiol., Bd. IV.
- Derselbe, On the artific. production etc. Amer. Journ. of Physiol., Bd. IV.
- Loeb, Fischer und Veilson, Weitere Versuche usw. Pflügers Arch., Bd. 87.
- Lubarsch, Pathol. Anat. u. Krebsforsch. Wiesbaden 1902.
- Derselbe, Ergebn. d. allg. Path.
- Lücke, Pitha-Billroths Handb. d. Chir., Bd. II, Abt. I, 1869.
- Marchand, Über Gewebswucherung usw. Deutsche med. Woch., 1902.
- Maupas, Le rajouissement. karyogam. etc. Arch. d. zool. expér., Bd. VII.
- Derselbe, Recherches expér. etc. Arch. d. zool. expér., Bd. VI.

- Maupas, Sur la conjugaison etc. Compt. rend., Bd. 102.
- Müller, E., Über d. Regener. d. Augenlinse. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 47.
- Müller, Joh., Über d. fein. Bau u. d. Formen d. krankh. Geschw. Berlin 1838.
- Nichols, Implant. of tissue etc. Rep. of the Caroline etc. Cancer commiss. of the Harvard med. School. Boston 1905.
- Orth, Die Morphol. d. Krebses. Berl. klin. Woch., 1905.
- Petrow, Ein exper. erzeugt. Hodenembryom. Ctrbl. f. allg. Path. usw., 1906.
- Pfitzner, Dieses Archiv, Bd. 103.
- Pflüger, Über d. Einfl. d. Schwerkr. auf die Teilung usw. Pflügers Arch., Bd. 31, 32.
- Derselbe, Über d. Einw. d. Schwerkr. usw. Pflügers Arch., Bd. 34.
- v. Recklinghausen, Handb. d. allg. Path. Stuttgart 1883.
- Ribbert, Lehrb. d. allg. Path. Leipzig 1901.
- Derselbe, Geschwulstlehre. 1904.
- Derselbe, Die Entsteh. d. Karzinoms. 1905.
- Derselbe, Beitr. z. Entsteh. d. Geschwülste. 1906.
- Röthig, Über Linsenregener. Inaug.-Diss., Berlin 1898.
- Roux, Beitr. z. embryon. Entwickl.-Mech. Breslauer ärztl. Zeitschr., 1884.
- Derselbe, Beitr. z. Entwickl.-Mech. des Embryo. Bresl. ärztl. Ztschr., 1885.
- Schaper und Cohen, Über Zellprolifer. usw. Arch. f. Entwickl.-Mech., Bd. 19.
- Schleich, Über d. Ätiol. d. Geschwülste. Berlin 1889.
- Schwalbe, Allgem. Mißbildungslehre. Jena 1905.
- Siedlecki, Etude cytolog. etc. Ann. Inst. Pasteur, 1899.
- Sticker, Erfolgreiche Übertrag. bösart. Geschw. Med. Klinik, 1905.
- Stilling, Die Entwicklung transpl. Gewebes. Verhdlgn. d. deutsch. Path. Ges., 1903.
- Strassburger, Zellbildung u. Zellteilung. 1880.
- Derselbe, Cytolog. Studien usw. Jahrb. f. wissenschaft. Botan., Bd. 33.
- Derselbe, Über d. Teilungsvorg. d. Zellkerne. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 21.
- Thiersch, Der Epithelialkrebs usw. Leipzig 1865.
- Waldeyer, Zur Entwicklung der Karzinome. Dieses Archiv, Bd. 41 u. 55.
- Derselbe, Die epithel. Eierstockgeschw. Arch. f. Gynäk., Bd. 1.
- Derselbe, Volkmanns Vortr., Nr. 33.
- Weismann, Beiträge usw. Festschr. f. Henle, 1882.
- Derselbe, Über die Vererbung. Jena 1883.
- Derselbe, Neue Gedanken zur Vererbungsfrage. Jena 1895.
- Wilms, Wachstum embryon. Implant. Verhdlg. d. deutsch. path. Ges., 1904.
- Wilson, Amphiox. and the mosaic theorie. Journ. of Morph., 1893.
- Wolff, Die Regener. usw. Arch. f. Entwickl.-Mech., Bd. 1.
- Derselbe, Weitere Mittel. usw. Arch. f. Entwickl.-Mech., Bd. 12.
- Derselbe, Zur Frage der Linsenregen. Anat. Anz., Bd. 18.
- Zacharias, Beitr. z. Kenntn. d. Zellkerns. Botan. Ztg., 1887.
- Ziegler, E., Lehrb. d. path. Anat. Jena 1886.
- Ziegler, H. E., Exper. Stud. über d. Zellteil. Arch. f. Entwickl.-Mech., Bd. 7.