

## Die Virchowsche Geschwulstlehre und ihre Weiterentwicklung.

Von

O. Lubarsch.

Als Virchow die erste zusammenfassende Darstellung der pathologischen Neubildungsvorgänge gab — in seinem Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie 1854 — hatte er zwar seine cellularpathologische Theorie noch nicht veröffentlicht, aber überall tritt doch der cellulare Gedanke bestimmend in die Erscheinung. Ausdrücklich hebt er hier schon den Einfluß hervor, den die „berühmte Zellentheorie von Schwann“ hatte. Sie brachte die „neue Richtung hervor, welche alsbald von Johannes Müller mit großer Sicherheit in der Doktrin von der Geschwulstbildung begründet wurde. Die Übereinstimmung der physiologischen und pathologischen Histogenie wurde anerkanntes Dogma“. Noch entschiedener tritt dies natürlich schon in der ersten Auflage der Cellularpathologie hervor, wo er in den drei letzten Kapiteln die Neubildungsvorgänge behandelt und hier ausdrücklich an verschiedenen Stellen betont, welchen Vorteil für das Verständnis dieser Vorgänge die cellulare Theorie bietet (S. 388, 407). Aber auch hier werden von ihm noch alle Neubildungsvorgänge — die Bildung der entzündlichen Schwellungen und die von ihm später als „Gewächse“ bezeichneten Bildungen — gemeinsam betrachtet und die Trennungslinien noch nicht scharf gezogen. Dieser Aufgabe ist erst ein großer Teil seines monumentalen Geschwulstwerkes — 30 Vorlesungen über die krankhaften Geschwülste — das Ende 1863 erschien, gewidmet. Schon in dem Vorwort (S. VII) hebt er hervor, daß seine Auffassung der Geschwülste „in vielen Stücken von der hergebrachten abweicht“. „Sie beruht zunächst auf den Grundsätzen, welche ich in der Cellularpathologie des näheren entwickelt habe, und sie verstößt in den Hauptpunkten gegen uralte humoralpathologische Überlieferungen.“ In der Tat mußte ja gerade auf diesem Gebiete der Gegensatz zwischen humoral- und cellularpathologischer Auffassung am schärfsten hervortreten. Denn bis zum heutigen Tage sind ja die festesten Stützen der Cellularpathologie die formativen Vorgänge. Und diese stellt Virchow schon dadurch in den Vordergrund, daß er unter den zahlreichen, so außerordentlich verschiedenartigen Bildungen, die unter dem Namen der „Geschwülste“ oder „Tumoren“ zusammengefaßt waren, eine scharfe Trennungslinie dadurch zog, daß er unterschied solche, die durch wirklich formative Prozesse, durch Neu-

bildungen, hervorgehen, welche also „durch ein eigentümliches Wachstum aus dem Körper sich bilden“ und solche, die nicht auf diese Weise entstehen, bei denen es sich entweder „um die Anhäufung von Stoffen handelt, die unmittelbar aus dem Blute stammen“, oder die ihr Dasein der Anhäufung solcher Stoffe verdanken, „welche auf eine besondere Weise sezerniert worden sind, wo also irgendein Sekretionsorgan seine Spezialwirkung auf die Zusammensetzung ausübt hat.“ (Geschwülste I, 119.) Damit hatte Virchow den Haupt-einteilungsgrundsatz eingeführt, der sich auch weiterhin als fruchtbar erwiesen und zu neuen Auffassungen und Bezeichnungen geführt hat, daß weder die grob anatomische Form noch die histologische Ähnlichkeit entscheidend sein könne, sondern nur die Entstehungsart. So ist denn auch der größte Teil des Werkes denjenigen Bildungen gewidmet, die er als Gewächse bezeichnet (wofür Klebs später die griechische Übersetzung „Blastome“ vorzog). Wenn er trotzdem noch einen Teil von Vorgängen unter den Gewächsen abhandelte, die wir heute davon abgetrennt haben — die infektiösen Granulome —, so war das nur die Folge davon, daß er auch die entzündlichen Neubildungsvorgänge als rein formative Vorgänge auffaßte, und wenn jetzt auch bei allen diesen Bildungen eine exsudativ-entzündliche Komponente und damit im allgemeinen eine Multiplizität der Bildungen angenommen wird, so besteht doch kein Zweifel, daß es auch jetzt noch Grenzgebiete gibt, wo die Entscheidung, ob „echte“ Gewächse oder Granulome vorliegen oder es sich etwa um eine nicht örtliche Neubildung, sondern eine System-erkrankung handelt, außerordentliche Schwierigkeiten macht und von den verschiedenen Untersuchern sehr verschieden beantwortet wird.

Das hängt natürlich zusammen mit der Schwierigkeit der Begriffsbestimmung dessen, was man unter einem „Gewächs“ zu verstehen hat. Virchows berühmter Satz: „Wollte man auch jemand auf das Blut pressen, daß er sagen sollte, was Geschwülste eigentlich seien, so glaube ich nicht, daß man irgendeinen lebenden Menschen finden würde, der in der Lage wäre, dies sagen zu können“ gilt zwar dank seiner unwälzenden und grundlegenden Arbeit nicht mehr in vollem Umfange, aber im Einzelfalle bleibt doch immer noch die Schwierigkeit bestehen, festzustellen, ob ein wirkliches Wachstum und, was Virchow schon betont hat, ein selbständiges, unabhängiges, autonomes Wachstum vorhanden ist. Man denke nur an die Schwierigkeiten der Abgrenzung gewisser sarkomatöser Neubildungen, wie der Hasen- und Hühnersarkome, bei denen — wie man sie auch histologisch und histogenetisch auffassen mag — es durchaus zweifelhaft sein kann, ob ihr Wachstum ein autonomes ist. Aber noch nach anderer Richtung ist auch die jetzige Namengebung keine scharf abgrenzende und gut durchgeführte — man ist immer noch geneigt, durch ihre formalen Abweichungen auffallende,

kleine Gebilde als Angiome Fibrome, Myome, Adenome zu bezeichnen, bei denen es sich um Gewebsmißbildungen (nach meiner Bezeichnung, Albrechts Hamartien und Choristien) handelt und selbst bei den Dermoidkystomen (cyst. Embryomen) und den sogen. Rhabdomyomen des Herzens kann man die Berechtigung, sie als Gewächse zu bezeichnen, stark bezweifeln. Das sei hier schon hervorgehoben, um zu zeigen, daß trotz vieler Fortschritte auch für uns noch mannigfache Schwierigkeiten hinsichtlich der Abgrenzung der Gewächse bestehen. Um so größer und gewaltiger erscheint das Werk, das Virchow getan.

Bei seiner Einteilung der Gewächse beschäftigt sich Virchow zunächst mit den bisherigen Einteilungen und lehnt ebenso die rein formalen wie die rein klinischen Einteilungen ab. Gewächse von der verschiedensten Art und Bedeutung könnten unter der gleichen Form auftreten und die äußere Form hänge keineswegs immer notwendig mit dem inneren Wesen zusammen. „Schon die Alten waren sich bewußt,“ schreibt er hinsichtlich der Bezeichnung Tuberkulose, „daß diese Form kein eigentlicher Einteilungsgrund sein könne; im Gegenteil, sie waren überzeugt, daß es verschiedene Arten von Tuberkeln gäbe, und daß erst die inneren Eigenschaften darüber entscheiden müßten, zu welcher Art von Tuberkeln das gerade vorliegende Ding gehörte“. (Geschw., S. 9.) Und bei der Besprechung des konstitutionellen Faktors und des Parasitismus der Geschwülste betont er nochmals gegenüber Billroth (S. 118), daß die klinische Anschauung, die Scheidung in gut- und bösartige Neubildungen, nicht das leitende Prinzip sein dürfe. Es wäre an sich ein natürliches Bestreben für den praktischen Arzt, sobald er eine Geschwulst erblicke, daran zu denken, welche Bedeutung sie für den Kranken haben könne, aber damit sei noch nicht entschieden, daß diese Betrachtungsweise die zweckmäßigste und wissenschaftlich brauchbarste sei. „Da die Geschwülste unzweifelhaft Naturprodukte sind, so haben sie zunächst, wie jede Erscheinung dieser Welt, das Recht und den Anspruch, objektiv beurteilt zu werden nach ihrem Wesen, nach ihren Eigenschaften.“ Gewiß sei es auch in der Botanik wichtig, Nutz- und Giftpflanzen zu unterscheiden und genau zu kennen; aber es würde eine sehr schlimme wissenschaftliche Methode sein, nach diesen Gesichtspunkten die Klassifikation des botanischen Systems vorzunehmen; wüßten wir ja doch, daß in derselben Klasse, in demselben Genus von Pflanzen nützliche und schädliche vorkommen. „Die wirkliche Wissenschaft in diesen Dingen hat erst von dem Augenblicke begonnen, wo man die Dinge auseinander gelöst hat.“ Auch in der Geschwulstlehre sei es unmöglich, „irgendeinen befriedigenden Gesichtspunkt der Klassifikation aufzufinden, der nicht in der inneren Natur der Geschwülste selbst begründet ist, der nur von ihren äußeren Beziehungen, nicht von ihrer inneren Einrichtung und

ihrer Entstehung ausgeht.“ Und damit ist als Einteilungsprinzip der anatomisch-genetische Standpunkt gegeben oder, wie man es auch später ausgedrückt hat, der histologische und histogenetische. Damit fallen alle äußeren Eigentümlichkeiten der Gewächse, wie Form, Konsistenz, Absonderungen, Inhalt usw. als wesentliche Merkmale für die Einteilung fort und es bleibt damit die normale Histologie und, da diese auf der Zellenlehre beruht, die Cellularpathologie als wesentlichste Grundlage übrig. Von diesem Standpunkte aus erscheinen auch viele alte Bezeichnungen und Anschauungen in neuer Beleuchtung. Die humoralpathologischen Begriffe der euplastischen und kakaoplastischen Neubildungen (Lobstein), der homologen und heterologen Bildungen (Bichat) können in ihrem ursprünglichen Sinne nicht mehr aufrechterhalten werden. „Demnach leugne ich,“ schreibt Virchow, „daß eine Heterologie in dem Sinne existiert, wie sie seit Bichat festgehalten worden ist, wie sie gewissermaßen schon vor ihm in den Köpfen der Leute spukte, daß nämlich die Geschwulst nach einem ganz neuen Plane, nach einem ganz neuen Gesetze in dem Körper sich bilde und existiere. Vielmehr finde ich, daß jede Art der Geschwulstbildung, sie mag sein, wie sie will, im wesentlichen übereinstimmt mit bekannten typischen Bildungen des Körpers, und daß der wesentlichste Unterschied der verschiedenen Geschwülste unter sich darin beruht, daß Gewebe des Körpers, die an sich normal sind, bald in Form von Geschwulst entstehen inmitten von Stellen, welche dieses Gewebe im Normalzustand enthalten, bald dagegen an Stellen, welche diese Gewebe normal nicht enthalten. Das erste nenne ich Homologie, das zweite Heterologie.“ Es handelt sich bei dieser Unterscheidung also hauptsächlich um die Entwicklungsart und Virchow hätte, wenn er nicht eine gewisse Vorliebe dafür gehabt hätte, alte Bezeichnungen beizubehalten, dafür wohl eher homo- und heterogenetisch sagen können, wodurch die Bedeutung seines späteren Satzes „dieselbe Geschwulst kann unter Umständen homolog unter anderen heterolog sein“ noch schärfer hervorgetreten wäre. Wie neu aber diese ganze Auffassung ist, ergibt sich am besten, wenn man vergleicht, was in einem, 3 Jahre nach Virchows Geschwülsten, erschienenen französischen Werke z. T. unter scharfen Ausfällen gegen Virchow über dieselben Fragen geschrieben ist. In seinem „Traité des tumeurs“ (Paris 1866) schreibt Broca: „... on n'a pas oublié que les tumeurs hétéromorphes sont composées d'éléments sans analogues dans l'économie; elles ne peuvent ressembler à aucun tissu normal... Les tumeurs homomorphes, au contraire, sont composées d'éléments microscopiques à ceux, qui font parti de l'organisme normal.“ (S. 117.)<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Dieser Standpunkt ist allerdings dadurch besonders verständlich, daß Broca die Cellularpathologie scharf ablehnt. S. 84, § 4 schreibt er: „De la réalité

— Seitdem ist nun freilich die Grundlage der Virchowschen Einteilung, das histologische und genetische Prinzip, von den Vertretern der Pathologie aller Völker allgemein anerkannt, ja in mancher Hinsicht noch unterstrichen worden. Und auch die speziellen Einteilungen, die er vornahm — in die vier Hauptgruppen: histioide, organoide, systematoide oder teratoide und Kombinationsgeschwülste mit allen den sich natürlich ergebenden Unterarten — ist grundsätzlich beibehalten und nicht wesentlich verändert worden. Höchstens hat man das genetische Einteilungsprinzip auf die Spitze getrieben und versucht, es mit den entwicklungsgeschichtlichen Einteilungen zu vereinigen und von ihnen abhängig zu machen. So hat E. Klebs (Allgem. Pathologie, Bd. 2) auf Grund der Hisschen Keimblätterlehre: Parablastome, Archiblastome und Teratoblastome unterschieden, andere, wie Rindfleisch, B. H. Buxton, haben sich ebenfalls an die Keimblätterlehre gehalten und ekto-ento-mesodermale (bei den Engländern und Amerikanern als epi-, hypo- und mesoblastische bezeichnet) und dazu noch mesenchymale und epimesoblastische und holoblastische (Teratoma di- und triphylicum) unterschieden. Eine ganz besonders verwickelte Einteilung hat Adami in seinen „Principles of pathology“ vorgenommen, indem er zunächst mal die Gewebe in zwei große Gruppen „Lepidic oder lining membrane tissues“ (auskleidende Gewebe) und „hylie oder primitive pulp tissues“ (Füllgewebe) einteilt, bei denen er dann noch wieder vier Unterabteilungen nach der jeweiligen Abstammung vom Ekto-, Meso- und Entoderm oder Mesenchym macht und danach zwei Hauptgruppen von Gewächsen: Lepidomas und Hylomas unterscheidet, bei denen er nicht nur dieselben Unterabteilungen wie bei den normalen Geweben macht, sondern noch typische („typical“) und atypische Formen („atypical“) unterscheidet. Alle diese Versuche bringen wenig Vorteile und große Nachteile. Nicht nur, daß sie unnötig verwickelt sind — sie sind auch in ihrer Abhängigkeit von den entwicklungsgeschichtlichen Ansichten oft recht hinfällig, wie z. B. Klebs Einteilung in sich zusammenfiel, als His' Unterscheidung von Archi- und Parablast nicht mehr aufrechterhalten werden konnte. Sie führen aber auch notwendigerweise zu einer das Verständnis nicht erleichternden, sondern eher erschwerenden Auseinanderreißung morphologisch und biologisch gleichartiger Gewächse nach ihrer verschiedenen Abstammung; wie z. B. bei Adami die Adenome der Niere, Eierstöcke, des Uterus und der Prostata in *des blastèmes*. „Les éléments normaux ou pathologiques se forment au sein et au dépens d'une substance amorphe, que port le nom des blastèmes. Cette substance émane du sang, dont elle se sépare en traversant par exudation les parois des dernières ramifications vasculaires... Avant de disserter sur les blastèmes il est bon d'en démontrer l'existence et cela est devenu nécessaire, depuis que M. Virchow a nié la doctrine de l'exudation.“

einer ganz anderen Gruppe untergebracht sind als die Adenome des Verdauungsschlauches, der Leber und Schilddrüse und diese wieder in einer anderen Gruppe sind als die der Haut und Brustdrüse. Diese Einteilungsversuche sind nur insofern von Interesse und Bedeutung, als sie den Virchowschen Gedanken, daß auch unter krankhaften Bedingungen nichts entstände, was nicht bereits eine physiologische Analogie besäße, und „der Typus, der überhaupt maßgebend ist für die Entwicklung und Bildung im Körper, auch maßgebend ist für die Entwicklung und Bildung der Geschwülste (Geschwülste I, 29) noch unterstreichen.

In der Tat hat ja die fortgesetzte histologische Untersuchung der verschiedenartigsten Gewächse eine oft bis in die feinsten Einzelheiten gehende Übereinstimmung der Gewächszellen mit denen der gleichartigen normalen Gewebe und Zellen ergeben. Man denke nur an die Faserstruktur der Plattenepithelien und die Verhornungsvorgänge dieser Zellen, die in den atypischsten aus derartigen Zellen, bestehenden Gewächsen genau nach demselben Typus verlaufen, wie in der normalen Epidermis, an die Kolloid-, Schleim- und Gallenfarbstoffbildung in den Krebsen der Schilddrüse, der Verdauungsorgane und Leber, an die knochenbildenden Fähigkeiten der Knochensarkome usw. Virchow hatte ja deswegen bereits die Lehre von den „spezifischen Elementen“ in den Geschwülsten abgelehnt und scharf betont, daß es weder spezifische Krebs- noch spezifische Sarkom- oder Tuberkelzellen gäbe und es noch viel weniger möglich sein könne, durch derartige „spezifische“ Elemente heteroplastische von homoeoplastischen Gewächsen zu unterscheiden. Obgleich die späteren Erfahrungen, besonders auch über die Kernteilungsvorgänge in den Gewächsen, die Übereinstimmung mit den normalen Wachstums- und Neubildungsvorgängen bis in alle Einzelheiten ergeben haben, hat die Neigung spezifische Eigentümlichkeiten der Geschwulstzellen und des Geschwulstgewebes zu finden nicht ganz aufgehört, ja, um so mehr zugenommen, je mehr man sich darüber klar wurde, daß eine erfolgreiche Behandlung der „bösartigen Gewächse“ fast nur im Frühstadium möglich sei, demnach eine möglichst frühzeitige Erkennung der Bösartigkeit angestrebt werden müsse. Daß in Krebsen und Sarkomen sehr erhebliche Abweichungen vom Typus des Muttergewebes vorkommen, ist ja durchaus sicher; aber im allgemeinen ist es ebenso sicher, daß die Abweichungen nicht in den Frühstadien, sondern erst in den späteren Entwicklungsstadien auftreten. Es ist bekannt, daß man deswegen nach Abweichungen feinsten Art gesucht hat, die auch schon in wenig vorgeschrittenen (jungen) Neubildungen vorkommen sollten. v. Hanseman hat die atypischen Mitosen — besonders die asymmetrischen und hypochromatischen — zum mindesten für verhältnismäßig charakteristisch erklärt und eine patho-

genetische Theorie der destruierenden Gewächse darauf aufgebaut — wie bekannt, mit Unrecht, denn diese kommen auch ohne jede Gewächsbildung vor — überall dort, wo eine Neubildung unter abnormen Bedingungen und vor allem in überstürzter Weise vor sich geht — und fehlen andererseits nicht selten in destruierenden Gewächsen. Man hat dann der Kerngröße, dem Chromatingehalt der Kerne, dem Aufbau des Zelleibes, insbesondere den Mitochondrien und Cytosomen, besondere Aufmerksamkeit geschenkt. (Borst, Heiberg, Lubarsch u. a.) — aber auch hier ohne rechten Erfolg; denn wenn auch manche Abweichungen gefunden wurden, so waren sie doch nicht regelmäßig und vor allem in den am wenigsten vorgeschrittenen Bildungen am geringsten ausgeprägt. Endlich ist man wieder zu chemischen Untersuchungen übergegangen, die schon vor Virchow eine große Rolle, namentlich in Paris und Straßburg gespielt hatten, und denen sich auch Joh. Müller nicht entzogen hatte. („Hat doch selbst Joh. Müller sehr viel gekocht und extrahiert“. Virchow, *Geschwülste* 1, 25.) Aber wie man damals nicht zur Entdeckung eines „spezifischen Stoffes“ kam, so ist man auch jetzt trotz der Fortschritte der Biochemie zu keinem entscheidenden Ergebnis gelangt. Der Nachweis von auto- und heterolytischen Fermenten im Krebsgewebe konnte bisher nur an sehr ausgebildeten Krebsen, besonders Krebsmetastasen, geführt werden, ist also nur ein weiteres Beispiel dafür, daß die Zellen der Krebse sich allmählich immer mehr von ihren Mutterzellen entfernen, immer mehr degenerieren können, beweist aber nichts für die Anfänge und es steht immer noch der Nachweis der Spezifität aus. Somit erweist sich also Virchows Gegnerschaft gegen die „spezifischen Elemente“ auch heute noch als vollberechtigt.

Betont Virchow somit auf der einen Seite die Übereinstimmung der Gewächszellen mit normalen, so erkennt er doch an, daß sie entweder eine abnorme Entstehungsweise besitzen oder zum mindesten biologisch verschieden sind, indem sie sich eine auffallende Unabhängigkeit vom übrigen Körper erworben haben, so daß sie förmlich ein parasitäres Dasein führen. Aber diese parasitischen Beziehungen sind nicht der Ausfluß allgemeiner Zustände des Körpers, sondern sind geschwulsteigen; sie sind eine Folge der Autonomie, „welche jedes zellige, lebende Element im Körper hat, und welche mit um so größerer Wirkung hervortreten muß, je zahlreicher und mit je größerer Wirkungsfähigkeit versehene Elemente an einem Orte vereinigt sind.“ Eine jede aus einer Wucherung von Zellen hervorgegangene Geschwulst muß daher einen parasitischen Charakter in besonders hohem Maße besitzen. „Damit ist aber nicht ausgedrückt, daß sie aus einer Dyskrasie hervorgeht, oder daß sie eine primär konstitutionelle Bedeutung habe; sie kann trotzdem ein durchaus lokales Übel sein.“

Hält man alles dieses zusammen, so hat Virchow damit eigentlich die Begriffsbestimmung der Gewächse in ihren Hauptzügen gegeben, wie sie auch jetzt noch herrschend ist und nur von den verschiedenen Verfassern verschieden gefaßt wird. Es bleibt sich gleich, ob man mit Borst<sup>1)</sup> den geschwulstbildenden Prozeß definiert als „ein ohne nachweisbare Ursache entstehendes örtlich excedierendes, eigenmächtiges und selbständiges, zweck- und zielloses Wachstum von Zellen und Geweben, welches ein in morphologischer und biologischer Beziehung mehr oder weniger atypisches Produkt liefert oder mit Ziegler<sup>2)</sup> die Geschwülste als selbständig entstehende und wachsende Neubildungen bezeichnet, die einen atypischen Bau besitzen und nicht in nutzbringender Weise in den Organismus eingefügt sind und kein typisches Ende ihres Wachstums erkennen lassen oder mit mir unter Geschwulst versteht „scheinbar selbständig entstehende Gewebswucherungen, die zwar in ihrem histologischen Bau mit dem Mutterboden mehr oder weniger übereinstimmen, in der Form aber atypisch erscheinen und trotz ihrer organischen Verbindung mit dem Mutterboden ein selbständiges, scheinbar eigenen Gesetzen unterworfenes Leben führen, das dem Gesamtorganismus nicht oder nur ganz ausnahmsweise zugute kommt.“<sup>3)</sup> — Es ist doch im wesentlichen dasselbe, was Virchow hervorhebt, den normalen Geweben analoge, autonome parasitäre örtliche Bildungen.<sup>4)</sup> Und auch in Ribberts<sup>5)</sup> Begriffsbestimmung „die Geschwülste sind in sich abgeschlossene Neubildungen, die sich dem Körper gegenüber wie Parasiten verhalten, ihm ihre Nahrung entnehmen, im übrigen aber nahezu oder völlig von ihm unabhängig sind“ und in seinem Zusatz „sie sind abgeschlossene Neubildungen mit dauerndem Wachstum“ liegt doch auch nichts anderes als eine Unterstreichung der von Virchow zuerst klar erkannten Tatsache, daß es sich bei den Gewächsen um rein örtliche Bildungen von selbständigem Wachstum handelt. Daß Ribbert die Abgeschlossenheit besonders hervorhebt, ist auf Grund seiner allgemeinen Theorie der Gewächsbildung verständlich, weniger wichtig und auch nicht so ganz mit den Tatsachen vereinbar, ist die Betonung des dauernden Wachstums, wenn man

<sup>1)</sup> Die Lehre von den Geschwülsten Bd. I, S. 10.

<sup>2)</sup> Lehrbuch Bd. I.

<sup>3)</sup> Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. I, 305, Abt. 2.

<sup>4)</sup> Auch in der englischen, amerikanischen und romanischen Literatur ist die Virchowsche Auffassung ziemlich allgemein angenommen; so schreibt McFarland, Textbook of pathology (Philadelphia 1904), S. 169: „Tumour is a functionsless, and often harmful new growth depending upon hyperplasia or metaplasia of tissue. It is atypical in structure though consisting of tissue normal to the body. Tumours arise without apparent cause.“

<sup>5)</sup> Ribbert, Geschwulstlehre 1904, S. 2.



darunter nicht nur eine dauernde latente Wachstumsfähigkeit verstehen will, die ja aber allen Zellen zukommt. Ein sehr wesentlicher Punkt, in dem die neuesten Forschungen Virchows Ansichten voll bestätigten, ist der von der Selbständigkeit der Zellen, die Virchow als eine Eigentümlichkeit aller lebendigen Teile des Organismus ansah, die in den Gewächsen nur zu verstärktem Ausdruck käme. Das haben ja die Überpflanzungs- und Auspflanzungsversuche gezeigt, daß die Zellen zum mindesten zur Erhaltung des Lebens sowohl der Blutzufuhr wie der Nerven entbehren können. Und wenn Ehrlich beobachtete, daß Stückchen von Mäusekrebs, die zwei Jahre im Eisschrank aufbewahrt waren, noch übertragbar geblieben waren — also ihre Lebens- und Neubildungsfähigkeit behalten hatten, so zeigt sich auch darin nur ein Gradunterschied gegenüber normalen Zellen, da es mir gelang, Stückchen von Kaninchenspeicheldrüse, die bis über 14 Tage in der Kälte keimfrei aufbewahrt waren, noch erfolgreich zu übertragen und zu erneuter deutlicher Regeneration (in Niere oder Bauchfell) zu bringen.

In anderen wichtigen Punkten ist freilich Virchows Geschwulstlehre gründlicher Umänderung unterworfen worden. Das ist in erster Linie seine Lehre von der indifferenten Natur des Mutterbodens der Gewächse. So wie die Bindegewebszelle die Grundlage der gesamten Cellularpathologie bildete, so wurde sie auch beherrschend in seiner Geschwulstlehre. Nach seiner Ansicht sind es „die mehr indifferenten Gewebe, welche am häufigsten der Ausgangspunkt solcher neuen Entwicklungen werden“ (S. 91) und „unzweifelhaft ist das eigentliche Bindegewebe der häufigste Ausgangspunkt der Geschwulstbildung“ (S. 92). „Bis zu der Zeit, wo die indifferenten Granulationszellen gebildet sind, ja selbst in dieser Zeit kann man es unmöglich den Elementen ansehen, was daraus werden wird. Ein Krebs sieht in diesem Stadium ebenso aus wie ein Tuberkel; eine syphilitische Gummigeschwulst des Periosts wie eine spätere Exostose. Ich sage damit nicht, daß die Zellen ganz und gar indifferent sind, aber sie erscheinen uns so“ (S. 94). So war er auch zu der Auffassung gelangt, daß die Heterologie der Gewächse darauf beruhe, daß die Gewebe der Neubildung zwar dem Typus normaler Gewebe entsprächen, aber von einem Mutterboden ausgingen, der normalerweise nicht ein derartiges Gewebe liefere, und so war er auch zu der Ansicht gelangt, daß die Krebszellen, deren epitheliale Natur er zuerst entdeckt hatte, nicht Abkömmlinge von Epithelien, sondern von Bindegewebszellen seien. Und diese Meinung hat er ausdrücklich niemals fallen lassen, denn dort, wo er sich zum letzten Male über den Krebs geäußert hat, im Januar 1888 — Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 111 — erklärt er die Frage nach der Abstammung der Krebs epithelien vom Oberflächenepithel für noch unent-

schieden<sup>1)</sup>. Und 4 Jahre vorher hatte er ja noch besonders eingehend die Lehre von der Metaplasie<sup>2)</sup>, die er den Transformationslehren der Descendenztheoretiker an die Seite stellte, begründet, und ausdrücklich daran festgehalten, daß es eine Umbildung der Zellen gäbe, die gekennzeichnet sei durch Persistenz der Zellen bei Veränderung des Grundcharakters. Zwar hat er darin vollständig recht gehabt, daß er ablehnte, die Keimblätterlehre als entscheidend für die Pathologie anzusehen und auch hier Beobachtung und Erfahrung als ausschlaggebend ansah<sup>3)</sup>, und ebenso hat sich die vollständig ablehnende Haltung gegen die Metaplasielehre nicht aufrecht erhalten lassen, sondern sie mußte auf Grund zahlreicher Arbeiten in bestimmten Grenzen als berechtigt angesehen werden (siehe darüber den Aufsatz von P. Ernst, S. 68, 74—79) dieses Bandes), daß aber das Krebsepithel nur von vorgebildetem Epithel und ganz überwiegend vom Deckepithel, überhaupt den physiologischen Regenerationslagern, abstammt, darüber herrscht nunmehr völlige Übereinstimmung, das ist durch zahlreiche einwandfreie Untersuchungen festgestellt. Überhaupt ist man bei der Beurteilung der Entwicklung der Gewächse immer mehr von der Untersuchungsmethode abgekommen, die Virchow selbst freilich vorsichtiger verwendete als viele seiner Schüler, den Nachweis der Übergangsbilder, da es sich herausgestellt hat, daß sie ungemein trügerisch sind. Virchow betont zwar, daß die Entwicklungsgeschichte der Geschwülste nur verfolgt werden könne in der Zeit, in welcher frische Elemente vorhanden sind (Geschwülste 1, 100) und die Elemente verfolgt werden müßten von dem Zeitpunkt der ersten Irritation durch die Periode der indifferenten Granulation, in die Richtungen, welche die weitere Entwicklung nehmen wird, bis dahin, wo sie ihre volle Ausbildung erreichen, aber wir fragen heute mit Recht, wo denn das überhaupt möglich ist, und können den Bildern, wie sie Virchow auf S. 93 und 94 von der Bildung und Differenzierung der Granulations- und Geschwulstzellen gibt, eine Beweiskraft nicht mehr zuerkennen. Seinem Ausspruch, daß es unmöglich sei, im Entwicklungsstadium einen Krebs von einem

<sup>1)</sup> Vgl. Virchows Archiv **111**, 17. „Seit den Untersuchungen von Thiersch und Waldeyer ist eine andere Frage in den Vordergrund des Interesses getreten, welche von größter Bedeutung ist; die Frage nämlich, ob das Epithel der Krebsalveolen von präexistierendem Oberflächenepithel abzuleiten oder ob es primär aus dem Gewebe der tieferen Schichten entstanden ist. Über die Beantwortung dieser Frage ist noch keine Einigung erfolgt.“

<sup>2)</sup> Virchows Archiv **97**, 410.

<sup>3)</sup> „Ich will nun keinen entscheidenden Wert auf den Umstand legen, daß gerade diese Seite der Embryologie (die Keimblätterlehre) noch nicht zu allgemeiner Befriedigung klargestellt ist und daß jede neue embryologische Arbeit wieder eine andere Formel dafür zutage fördert. Aber ich kann nicht zugestehen, daß die Embryologie speziell in ihrem histologischen Abschnitt absolut entscheidend sei für die Pathologie. Hier kommt eben alles auf die Erfahrung an.“

Tuberkel und ein periostales Gummi von einem Enchondrom zu unterscheiden, halten wir jetzt entgegen, daß wir überhaupt nur die Entwicklungsgeschichte der Tuberkel, weil wir sie leicht experimentell erzeugen können, und allenfalls noch der syphilitischen Neubildungen, deren experimentelle Erzeugung zwar nicht so leicht und sicher gelingt, wie die der tuberkulösen, verfolgen können, aber über die der Krebse und Enchondrome nur sehr unvollkommene, lückenhafte und unsichere Kenntnisse besitzen, weil wir noch kein Mittel kennen, mit Sicherheit innerhalb einer bestimmten Zeit derartige Neubildungen willkürlich zu erzeugen. Wir erinnern uns der Unfruchtbarkeit des langjährigen Streites über die „beginnenden Krebse“ (Ribbert, Hauser u. a.), wobei fast jeder Forscher nur das als „beginnenden“ Krebs anerkannte, was mit seiner Theorie übereinstimmte, und wie stark die Geschwulstliteratur belastet ist mit unbrauchbaren Arbeiten über die Histogenese der Gewächse, die nur geeignet sind, die pathologische Histologie in Verruf zu bringen<sup>1)</sup>.

Diese Richtung konnte sich nur so lange halten, als man der Meinung war, daß die erste Entwicklung der Gewächse noch an deren Grenze zum normalen Gewebe verfolgt werden könne, daß die Untersuchung der Randteile Aufschluß über die Entstehung geben könne, wie Virchow meinte, wenn er schreibt, daß wenn wir in das scheinbar gesunde Gewebe hineingehen und dieses untersuchen, sich hier die Reihe der jüngsten Bildungen findet, weil das Gewebe schon „das Seminium in sich hat und sogar in den Anfang der Entwicklung eingetreten ist“. So sehr Virchow auch die humoralpathologische Ansicht einer allgemeinen Geschwulstdyskrasie, wonach die örtlichen Geschwülste nur Ablagerungen aus dem Blute seien, ablehnt und immer wieder die örtliche Entstehung aus einem durch örtliche Reizung entstandenen Muttergewebe betont, so hat er doch sowohl für das Weiterwachsen, wie für die Metastasenbildung gewisse humoralpathologische Ansichten nicht ganz abgestreift. „Gewöhnlich stellt man sich vor,“ schreibt er (Geschwülste I, 48, 49), „daß, wenn in irgendeinem Teil eine Geschwulst sich bildet, dieselbe von sich aus wachse.“ Das Wachstum erfolge aber so, daß der primäre kleine Knoten, der Mutterknoten, nur bis zu einer gewissen Größe wachse, dann aber aufhöre zu wachsen. Durch die Vermittelung von Flüssigkeiten, von Säften — von Säften, die in dem Mutterknoten erzeugt würden und von da aus in die Nachbarschaft eindringen und diese erregen, also, wie er es selbst bezeichnet, durch

---

<sup>1)</sup> Ich stimme B. Fischer durchaus bei, daß es nicht möglich ist, die Genese des Krebses durch histologische Untersuchungen zu lösen (Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. II); ich habe die Mehrdeutigkeit und Subjektivität aller dieser Untersuchungen in meinem Aufsatz „Über die Grenzen der pathologischen Anatomie und Histologie (Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1913) besonders betont.

eine Art von Infektion, durch infizierende Säfte würde in den Nachbargebieten des Mutterknotens ein gleichartiger Vorgang hervorgerufen — die Neubildung wachse also nicht aus sich heraus, sondern herdwweise, dadurch, daß immer neue Teile des bisher normalen Gewebes in den Geschwulstprozeß hineinbezogen würden. Es ist zweifellos ein großes Verdienst von Ribbert, dieser Auffassung die Lehre entgegengesetzt zu haben, die Virchow „höchstens für einzelne gutartige, mehr unschuldige Formen“ gelten lassen wollte, daß alle „Tumoren nur aus sich herauswachsen, nur durch Massenzunahme ihrer eigenen Bestandteile.“ Diese Lehre hat sich, trotz anfänglicher Widerstände, immer mehr durchgesetzt und gilt zweifellos für die überwiegende Anzahl aller Gewächse. Ausnahmen kommen freilich vor und Ribbert hat selbst zugegeben, daß in einem Teil der Fälle, „aber fast allein bei dem Plattenepithelkrebs, in früheren Entwicklungsstadien eine andere vorübergehende Wachstumsmöglichkeit“ gegeben ist und der Krebs zuweilen noch unter Teilnahme von Epithelien wächst, die nicht von Anfang an zu dem zuerst entstandenen Tumor gehörten. Die mühevollen Untersuchungen von Petersen mit Hilfe der Plattenrekonstruktionsmethode haben aber gezeigt, daß es neben der unizentrischen, auch eine multizentrische Entstehung des Krebses gibt. Aber das ist etwas durchaus anderes, als die von Virchow angenommene „Infektion“ der Nachbarschaft; sondern entspricht mehr der Multiplizität von Gewächsen an voneinander so weit entfernten Stellen eines Organes, daß sie sich nicht miteinander vereinigen können. Auch ist es ja nicht ausgeschlossen, daß die Schädlichkeiten, die zur Krebsbildung führen, einmal noch nachwirken und näher aneinanderliegende Teile zu verschiedenen Zeiten zu gleicher Veränderung bringen; aber auch das sind Ausnahmen. Daß in dem wachsenden Krebs selbst keine Stoffe vorhanden sind, die unmittelbar oder mittelbar auf das Epithel wachstums-erregend wirken, ergibt sich ja am besten aus dem Verhalten differenter Epithelien an der Grenze oder mitten innerhalb eines Krebses. Ein Cylinderepithelkrebs des Magens, der in die Speiseröhre hineinwächst, kann wohl das Plattenepithel dort zerstören oder schädigen, aber eine Wucherung desselben erfolgt nicht; und in Krebsen der Haut, Speiseröhre und Zunge sehen wir oft die Schweißdrüsen, Kardial- und Eiweißdrüsen, überall von Krebszapfen umgeben, auf das schönste erhalten oder zusammengedrückt und atrophisch, aber ohne jeden Ansatz zum Wachstum. Schließlich haben ja auch die wichtigen experimentellen Untersuchungen Fibigers<sup>1)</sup> über das Spiroptercarcinom bei Ratten und Mäusen gezeigt, daß die erste Entwicklung aus ganz kleinen begrenzten Zellhäufchen erfolgt, die expansiv und invasiv aus sich herauswachsen.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Krebsforsch. 17, 1—80; siehe besonders S. 50.

Noch sicherer, weil experimentell mit Leichtigkeit nachweisbar, hat sich ergeben, daß auch die Metastasenbildung der Gewächse nicht so aufgefaßt werden darf, wie Virchow meinte. Denn auch hier glaubte er die wesentlichste Rolle den in den Krebsen gebildeten Säften zuschreiben zu müssen. Sowohl beim Wachstum wie der sekundären Erkrankung der Lymphknoten und der Metastasenbildung in entfernten Organen handele es sich um „eine Ansteckung, eine Art von Contagion, wo ein Ansteckungsstoff, eine infektiöse Substanz, ein ‚Miasma‘ von dem Orte der ersten Bildung aus sich verbreite“. Zwar gibt er zu, daß dabei nicht nur Saft angenommen zu werden braucht, sondern daß die Möglichkeit, „ja in manchen Fällen eine gewisse Wahrscheinlichkeit besteht, daß nicht bloß Säfte, sondern auch Zellen mit in Bewegung gesetzt werden“. Doch sollen dann die Zellen gleichsam nur als „Inokulationsmittel“ dienen. Nur für den Fall der direkten Impfmetastasenbildung, z. B. in der Bauchhöhle bei Magenkrebs, erscheint ihm die Verbreitung durch einen Transport der Zellen „sehr viel wahrscheinlicher, als die durch bloße Säfte“, und deswegen will er die Möglichkeit nicht bestreiten, daß von den Gewächsen Gewebsteile abgelöst und fortgeführt werden und von ihnen die neue Erkrankung ausgehen kann (Geschw. 1, 52—55). Und auch in der 4. Auflage der Cellularpathologie (1871), ja selbst in seinem letzten Aufsatz „Zur Diagnose und Prognose des Carcinoms“ (1888) hält er an seiner Lehre vom infektiösen Saft fest und schreibt der Verschleppung der Gewächszellen, soweit er sie anerkennt, nur die Bedeutung zu, daß sie den infektiösen Stoff übertragen, daß sie, wie er 1888 in seinem Archiv 111, 20 schreibt, „Vermittler der fortschreitenden Infektion sind“. Und in der 4. Auflage der Cellularpathologie schreibt er: „Wenn eine Krebszelle in eine Lymphdrüse geführt wird, so könnten die von ihr gelieferten Stoffe auch den Drüsenzellen einen spezifischen Reiz übertragen, welcher dieselben bestimmt, nicht bloß zu wachsen und sich zu vermehren, wie bei einer gewöhnlichen Reizung, sondern auch wirklich krebzig zu werden. In der Tat lassen sich bei sekundärem Krebs der Lymphdrüsen Übergänge zwischen Drüsen- und Krebszellen wirklich wahrnehmen.“

Hier sind es also wieder Übergangsbilder, die zum Beweise herangezogen werden und die auch bei Gussenbauer und Klebs eine große Rolle spielten; es gibt ja eine ganze Literatur über die Beteiligung von Lymphknoten-, Bindegewebs-, Muskel-, Gefäß-, Glia- und Nervenzellen am Aufbau der spezifischen Teile der metastatischen Gewächse, und Gussenbauer und Klebs glaubten ja geradezu das infizierende Agens morphologisch in einer Art von Keimkörnern nachgewiesen zu haben. Klebs<sup>1)</sup> spricht noch 1889 davon, daß es sich bei der Metastasenbildung um eine „gewebliche Infektion“ handle. „Die in ein Blutgefäß

<sup>1)</sup> Allgemeine Pathologie 2, S. 504.

eingeführten Geschwulstzellen schicken nicht bloß ihre junge Brut in das benachbarte Gewebe hinein, sondern erregen eine ihnen homologe Entwicklung innerhalb derselben. Hier also findet eine Gewebsmetaplasie statt, wie sie im normalen Gewebe gar nicht vorkommt.“ — Inzwischen haben aber zahlreiche Arbeiten und immer wieder fortgesetzte Erfahrungen gezeigt, daß der sekundär befallene Ort, wenn überhaupt, lediglich am Aufbau des Geschwulststromas, niemals aber des Gewächsparenchyms teilnimmt, also nur die unspezifischen Teile der Neubildung von den unspezifischen Teilen des metastatisch befallenen Ortes gebildet werden können, während die spezifischen Teile sich untätig verhalten oder langsam zugrunde gehen. Die Tatsache, daß die Metastasen eines verhornenden Plattenepithelkrebses stets aus verhornenden Plattenepithelien, die eines verschleimenden Cyliinderepithelkrebses stets aus verschleimten Cyliinderepithelien, die eines Schilddrüsenkolloidkrebses stets aus Schilddrüsenbläschen bestehen, gleichviel wo sie sitzen, ob in Lymphknoten oder Gehirn, in Nebenniere oder Lunge, in Rückenmark oder Knochen, läßt eben keine andere Deutung mehr zu, als die der Bildung der Tochterknoten lediglich aus den verschleppten Zellen. Denn für eine derartig weitgehende und wechselnde, man möchte sagen eine Art von „Mimicry“ darstellende Metaplasiefähigkeit der verschiedenartigsten Zellen gibt es einfach keine Erfahrungen, und auch selbst an irgendwie überzeugenden Übergangsbildern fehlt es, in den jüngsten Primärgewächsen und kleinsten Metastasen stets. Und Beobachtungen — freilich sehr seltener Art — wie ich sie vor kurzem in einem Fall von doppeltem Primärkrebs (S. N. 681, 1921) erheben konnte (tubulöser Prostata- und verhornter Plattenepithelkrebs der Speiseröhre), wo in ein und demselben Lymphknoten dicht nebeneinander und doch histologisch scharf voneinander unterschieden typische tubulöse Prostata- und ebenso typische verhornende Speiseröhrencarcinoidmetastasen vorhanden waren, dürfte für die Infektionslehre ohne Zuhilfenahme unwahrscheinlicher und unbeweisbarer Annahmen nicht erklärbar sein. Und endlich haben ja die so ungeheuer zahlreichen Impfversuche mit Übertragung von selbst entstandener oder künstlich erzeugter Krebse an Mäusen und Ratten in vollständig einwandfreier Weise gezeigt, daß es nur die überimpften Zellen sind, die weiterwachsen. Und der einzige Fall, wo man an eine Art „geweblicher Infektion“ denken könnte, die Sarkomentwicklung in übertragenen Mäusekrebsen, zeigt besonders deutlich, daß auch hier eine weitgehende Metaplasie nicht stattfindet, sondern das „infizierte“ Stroma immer nur wieder Zellen seinesgleichen bildet.

Noch in einem anderen Punkte hat Virchow die Bedeutung der Säfte überschätzt, wenn er nämlich den Saftreichtum als einen Maßstab für die biologische Bedeutung der Gewächse ansah. „Jedesmal,

wo die Geschwulst vielen Saft enthält," schreibt er (Geschw. I, 126), „tritt sie auch mit schlimmeren Eigenschaften auf und besitzt in höherem Maße die Fähigkeit der Infektion. Eine trockene Epidermoidealgeschwulst ist viel weniger gefährlich, als eine feuchte, ein weicher Krebs ist weit bedenklicher, als ein harter.“ Und weiter (S. 127): „Je ärmer eine Geschwulst an Gefäßen ist, um so mehr wird sie nur die Nachbarschaft infizieren; je reicher sie aber an Blut- und Lymphgefäßen ist, je mehr Blut und Lymphe hindurchströmt, je mehr das Blut in Berührung kommt mit den Parenchymsäften, um so leichter wird die Infektion eine allgemeine werden können.“ Wir können dem nicht mehr zustimmen, ganz besonders nicht, was die Metastasenbildung anbetrifft. Da sehen wir ja gerade die blutgefäßreichen weichen Krebse wachsen zwar oft zu sehr großen Gebilden heran, haben aber gar keine Neigung zu ausgedehnter Metastasenbildung; während umgekehrt die saftarmen, harten, kleinzelligen skirrhösen Krebse die gewaltigsten Metastasen machen und kaum ein Organ des Körpers verschont lassen. Das zeigt uns, daß die Metastasenbildung zum mindesten nicht allein abhängig ist von Art und Wachstum der Primärgewächse. Virchow freilich war darin anderer Meinung, und manche neuere Autoren folgen ihm darin nach; er meint: „Die Natur und Tätigkeit dieser Elemente (d. h. der Geschwulstzellen) entscheidet zugleich über die Bedeutung der Geschwulst für den Gesamtorganismus, dessen Teil sie ist“ (Geschw. I, 118). Demgegenüber haben aber zahlreiche Erfahrungen gezeigt, daß zur Entstehung und Lokalisation der Metastasen mannigfache Bedingungen erfüllt sein müssen. Ich habe die Auffassung vertreten und Marchand und Borst haben ähnliche Anschauungen geäußert, daß die verschleppten Gewächszellen keineswegs stets zur Metastasenbildung führten, ja daß sie erst dann anwachsen und sich vermehren könnten, wenn an entferntem Ort der Boden für sie vorbereitet sei. Diese Vorbereitung geschähe aber teils dadurch, daß von dem Primärherd Stoffwechsel- und Zerfallsprodukte in entfernte Teile übertragen, teils die zuerst verschleppten Zellen, dort wo sie festgehalten würden, zunächst zerfielen und durch ihre Zerfallsstoffe die Gewebe so schädigten, daß die normale Fähigkeit der Zellen zur Zerstörung nicht hingehöriger Gebilde geschädigt und schließlich ganz aufgehoben würden<sup>1)</sup>. Damit hängt auch die Anschauung zusammen, die Virchow freilich selbst mehr angedeutet und später Klebs zuerst bestimmt ausgesprochen hat, daß grundsätzlich allen Gewächsorten

---

<sup>1)</sup> Die chemischen Untersuchungen besonders von O. Brahn, wonach die katalytischen Eigenschaften der von Krebsmetastasen freien Leber bei Magenkrebs erheblich herabgesetzt sind, sprechen durchaus für diese Ansicht.

die Fähigkeit zum destruierenden Wachstum und zur Metastasenbildung zukomme<sup>1)</sup>).

Auch Cohnheim hatte ähnliche Ansichten, wenn er sagte, die Bösartigkeit eines Gewächses hänge nicht von der Geschwulst ab, sondern von dem Wegfall physiologischer Widerstände. Ich habe diese Ansicht schon in der Abgrenzung der einzelnen Gewächse nach ihrer Wachstumsart zum Ausdruck gebracht, wenn ich drei Gruppen: 1. solche von nur geringeren und vorübergehenden, 2. solche von autonomen, aber noch gesetzmäßigen und 3. solche von anarchistischem Wachstum unterschied und hervorhob, daß es sich bei diesen drei Gruppen nur um verschiedene Entwicklungsstadien handle, welche jedes Gewächs gelegentlich durchmachen könne. Die Erfahrungen der letzten 20 Jahre haben diese Ansichten im wesentlichen bestätigt — die Fälle von ausgedehnten Metastasenbildungen von typisch enchondromatös, myomatös, angiomatös, fibroadenomatös und adenomatös gebauten Gewächsen haben sich erheblich vermehrt und ebenso die Erfahrungen, daß bei menschlichen und tierischen Gewächsen Wachstumsart und Wachstumsgeschwindigkeit periodischen Schwankungen unterliegen und bei jeder Art, auch bei Krebsen und Sarkomen unerwartete Wachstumsstillstände und Rückbildungen vorkommen können (Bashford). Und in demselben Sinne sind auch die keineswegs so seltenen — auch Virchow schon bekannten — Erfahrungen über Spätrezidive und Spätmetastasen zu deuten. — Ja selbst eine Metastasierung normaler Gewebe (z. B. von Schilddrüsen Gewebe) wird für möglich gehalten. Sicher erwiesen scheint dies bei den Geweben des schwangeren Uterus bzw. der Eihäute zu sein. Die sicheren Fälle von ektopischen Chorion-epitheliomen, die Beobachtungen von Schmorl<sup>2)</sup> und mir<sup>3)</sup> über das Auftreten kleiner, zahlreiche syncytiale Zellen enthaltender Knötchen in Lungen von Frauen, die nach frühzeitigen Aborten gestorben waren, beweisen das. Vor kurzem fand ich endlich noch in einem Fall (S.-N. 475. 21. 36 jähr. Frau) in Lungenarterienästen in der Media gelegene Decidua-knötchen, die nicht gut anders als durch Verschleppung von in diesem Fall besonders reichlich vorhandenen Decidua-wucherungen in Uterusmuskulatur, Eierstocksoberfläche und Substanz erklärt werden können.

Es ist kaum möglich auf die Fülle von Anregungen einzugehen, die in Virchows Geschwulstwerk sich auch heute noch für jeden Pathologen finden. Wichtig ist aber vor allem noch seine Stellung zur Ätiologie und Genese der Gewächse, zur Entstehung der Kachexie und

<sup>1)</sup> Klebs, Allgem. Pathologie 2, S. 502. „Soviel kann angenommen werden, daß keineswegs nur wenige, sondern nahezu alle Geschwülste diese Fähigkeit (der Metastasenbildung) besitzen, freilich in einem sehr verschiedenen Maße.“

<sup>2)</sup> Schmorl, Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Gesellsch., 8. Tagung 1905.

<sup>3)</sup> Lubarsch, Allgem. Pathologie, S. 256.



zum Wesen der Gut- und Bösartigkeit der Gewächse. „Für die Ätiologie“, schreibt er im Vorwort (S. VII): „habe ich mich bemüht, statt verzweifelnder Ausrufe über die Unmöglichkeit eines wirklichen Verständnisses, in möglichst größter Vollständigkeit die vielen ermittelten Tatsachen zusammenzutragen und den Hergang nach der Analogie genau bekannter und ergründeter pathologischer Prozesse zu betrachten.“ Es ist bekannt, daß er in ätiologischer Hinsicht in erster Linie und mit großem Erfolg die Theorie von der primären Geschwulstdyskrasie bekämpft und an deren Stelle die der örtlichen Irritation zu setzen versucht hat. Und diese Reizungslehre, wobei auch er bereits den chronischen Reizungen eine größere Bedeutung zuschrieb als den einmaligen (wenn er auf sie, besonders das Trauma, auch mehr Wert legte, als wir es jetzt im allgemeinen tun), hat trotz aller immer von neuem gemachten Einwände ihre Lebenskraft bis in die neueste Zeit bewahrt. Die Bedeutung der chronisch-entzündlichen Erkrankungen als vorbereitende (prädisponierende) Faktoren, das was wir jetzt mit Orth als präcanceröse Erkrankungen bezeichnen, hat er genügend gewürdigt, aber ebensowenig andere Faktoren, wie vor allem die ererbten und, was erschon unterscheidet, angeborenen Anlagen vernachlässigt. (Geschw. 1, 62, 63).

Nur stellte er die Reizungslehre so stark in den Vordergrund, daß dagegen Cohnheim seine, wie er zunächst meinte, allgemeine Theorie von der Entstehung der Gewächse aus nicht verbrauchten embryonalen Zellen einsetzen konnte. „Die Hauptsache“, schreibt Cohnheim<sup>1)</sup>, „ist und bleibt immer, daß es ein Fehler, eine Unregelmäßigkeit der embryonalen Anlage ist, in der die eigentliche Ursache der späteren Geschwulst gesucht werden muß.“ Das bildete eine Zeitlang die Zauberformel, durch die alle „Eigentümlichkeiten der Geschwülste einigermaßen erklärt werden könnten“ (Cohnheim, S. 742). Es sollte die Lokalisation, vor allem auch die Heterologie, das Vorkommen verschiedener Gewebsarten, die Atypien, endlich auch die Neigung zum übermäßigen Wachstum dadurch erklärt werden können, so daß Cohnheim meinte, die Gewächse schlechthin als „atypische Gewebsneubildungen von embryonaler Anlage“ definieren und sie gewissermaßen als eine Unterabteilung der „monstra per excessum“ betrachten zu können. So sehr sich auch unsere Erfahrungen über gewisse Beziehungen zwischen Entwicklungsstörungen und Gewächsbildungen seit Cohnheim vermehrt haben, so sehr hat sich doch gezeigt, daß sie nur für eine verhältnismäßig geringe Zahl von Gewächsen in Betracht kommt und daß sie uns vor allem die biologischen Eigenschaften der destruierenden Gewächse zu erklären nicht imstande ist. Die zahlreichen experi-

<sup>1)</sup> Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie, Bd. I, S. 737 (2. Aufl.).

mentellen Untersuchungen, zu denen Cohnheims Theorie die Anregung gab und von denen als die erfolgreichsten und am besten durchgeführten hier nur die von Askanazy erwähnt werden sollen, haben doch wenig befriedigende Ergebnisse gehabt. Im günstigsten Fall kam es nach Einspritzung oder Überpflanzung embryonaler Gewebstrius zu cystischen Neubildungen, die spätestens nach etwa 1 Jahr von selbst wieder verschwanden. Selbst E. Schwalbe, der gerade die Beziehungen zwischen Mißbildungen und Gewächsen so eingehend erforscht hat, hat sich genötigt gesehen, mindestens zwei Gruppen von Gewächsen aufzustellen, die dysontogenetischen und die hyperplasiogenen, und die zahlreichen anderen Geschwulsttheorien, die seit Cohnheim aufgestellt worden sind, haben gezeigt, daß sie nicht befriedigt, so anregend sie auch gewirkt hat<sup>1)</sup>. Zweifellos hat sie namentlich das Verständnis der teratoiden Gewächse gefördert und uns den verwickelten Aufbau mancher Gewächse klarer gemacht, als es bisher möglich war. Aber sie hat sich als allgemeines Erklärungsprinzip nicht aufrecht erhalten lassen. Besonders haben die Untersuchungen von Rob. Meyer<sup>2)</sup> und mir<sup>3)</sup> gezeigt, daß die Störungen der Entwicklung für die Entstehung von Gewächsen durchaus nicht gleichwertig sind. Rob. Meyer und ich unterscheiden in dieser Hinsicht vier verschiedene Gruppen von embryonalen Gewebsanomalien (1. Embryonale Dysplasien z. B. Magenschleimhautinseln der Speiseröhre. 2. Persistenz embryonaler Gewebs- und Organreste, z. B. Müllersche, Gartnersche, Wolffsche Gänge, Wolffsche Körper usw.) 3. Embryonale Gewebsverirrungen, bei denen wieder unterschieden werden Verlagerungen, Gewebs- und Zellabsprengungen innerhalb desselben

<sup>1)</sup> Es ist auch versucht worden, die Anlage zur Geschwulstbildung noch weiter zurückzuverlegen, als in das embryonale Leben — nämlich in die phylogenetische Ahnenreihe. Ribbert hat zuerst in seinen „Beiträgen zur Geschwulstlehre“ (Bonn 1906) sich dafür eingesetzt, daß die Phylogenese in noch weiterem Umfange für die Geschwulstlehre herangezogen werden müsse und zwar auch da, wo sie in der normalen Embryogenese keine Spuren hinterlassen hat. Er hat besonders für die Myome und Adenomyome des Uterus und Magens, die Drüsenpolypen des Magendarmkanals, die Mammaadenome, die er mit dem Vorkommen vieler Milchdrüsen auf frühen phylogenetischen Stufen in Zusammenhang bringt, Hautwarzen, Melanom und Hautkrebs diesen Gesichtspunkt zu verwerten gesucht. Neuerdings hat Mathias diesen Gedanken unter Einführung des Namens „Progonoblastome“ aufgenommen und durch Beutler und Schober für die Pankreasadenome der Magenwand und die Carcinome des Wurmfortsatzes durchzuführen versucht. Ich kann nicht finden, daß wir auf diesem Wege wesentlich weiter kommen werden.

<sup>2)</sup> Rob. Meyer, Embryonal. Gewebsanomalien usw. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **15**, Abt. 1.

<sup>3)</sup> Lubarsch, Unsere Kenntnisse über das Vorkommen und die Schicksale embryonal versprengter Keime und embryonaler Gewebsmißbildungen. *Ber. d. internat. med. Kongr. in Budapest 1909.*

Organes und Versprengungen in entfernte Teile. 4. Keimausschaltung, d. h. Entwicklungshemmung von embryonalen Zellen, so daß sie als undifferenzierte Zellen liegenbleiben), die ungleichwertig hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Geschwulstentstehung sind. Am bedeutungslosesten erscheinen die embryonalen Dysplasien und Persistenzen (von den Magenschleimhautinseln der Speiseröhre hat noch niemand eine Gewächsbildung ausgehen sehen), während die Gruppe der Keimausschaltung die größte Bedeutung zu besitzen scheint und auch den „Versprengungen“ erheblicher Wert beigemessen wird. Allein auch hier ist immer noch weitere Kritik und Untersuchung nötig, um festzustellen, was eine embryonale Versprengung ist. Man hat eine Zeitlang als einen der sichersten Fälle von „embryonalen Versprengungen“ die „versprengten Nebennierenkeime“ der Niere angesehen und die versprengten Pankreasläppchen in Magen und Darm, und dementsprechend namentlich von den ersteren zahlreiche Gewächse (die Grawitzschen Nierengewächse) ableiten wollen. Ich bin aber immer mehr zu der Überzeugung gekommen, daß es sich hier gar nicht um „versprengte und ausgeschaltete embryonale Gewebe“ handelt, sondern um die Bildung akzessorischer Organe, so daß die Nebennierenkeime, mögen sie in Niere, Ligamentum latum, Nebenhoden oder Leber liegen, in sich geschlossene Bildungen sind, die ebenso wie die Magenschleimhautinseln der Speiseröhre alle Schicksale des Hauptorganes mitmachen und ebenso die Pankreasinseln im Darm (bei Meckelschem Divertikel) nicht Absprengungen, sondern überschüssige Bildungen sind, die ein gleichartiges Leben wie die Hauptorgane führen, nur an anderem Ort. Die sog. versprengten Nebennierenkeime bestehen stets nur aus Nebennierenrinde und sie machen trotz des Fehlens der Marksubstanz überall die gleichen Umbildungsvorgänge im ersten Lebensjahr etwa von der zweiten Lebenswoche an mit, die sich im Hauptorgan als sog. „Umhauung“ abspielen. Sie sind also gar nicht unverbraucht und überschüssig in einer Art Schlummerzustand liegend, sondern sie führen ein aktives, selbständiges, augenscheinlich in den Organismus gut eingefügtes Dasein, kommen also gar nicht als Ausgangspunkte für Gewächsbildung im Sinne Cohnheims in Betracht. Wie verschieden überhaupt die Schicksale der embryonalen Gewebsanomalien im späteren Leben sind, darauf kann hier nicht näher eingegangen, sondern muß auf die oben genannten Arbeiten verwiesen werden. Vor allem aber hat die Cohnheimsche Annahme uns keine befriedigende Lösung des destruierenden Charakters vieler Gewächse geben können und deswegen sind hier andere Hypothesen aufgestellt worden, von denen die Ribbertsche ursprünglich am meisten Erfolg zu versprechen schien, da sie eine Verbindung der Cohnheimschen mit der Virchowschen Reiztheorie darstellte. Cohnheim hatte ja gemeint, daß der embryonale Charakter der Zellen zum

übermäßigen Wachstum führe, aber wir sehen ja gerade, daß auch die embryonalen Zellen allmählich sich in ihrem Wachstum gegenseitig beschränken. Deswegen haben ganz folgerichtig Borst, Schwalbe u. a. an eine primäre Abnormität der den Ausgangspunkt destruierender Gewächse bildenden Zellen gedacht, was sich aber nicht beweisen ließ. Ribbert schien dagegen des Rätsels Lösung zu liegen in der Trennung der spezifischen Nachbarschaftsbeziehungen der Zellen, gleichviel in welchen Entwicklungsstadien des Körpers sie einträten. Auch embryonale Zellen sollten nur dann zum blastomatösen Wachstum gelangen, wenn sie durch einen — meist entzündlichen Vorgang — verhindert würden, sich organisch zu vereinigen. Auch diese Theorie konnte sich nicht halten, weil sich ja gerade zeigte, daß die stärkste Wachstumsfähigkeit meist den organoiden Gewächsen zukommt, bei denen die Zellen wieder in die annähernd gleiche Vereinigung einbezogen sind, wie in normalen Geweben und Organen. So sehr demnach auch zuzugeben ist, daß embryonale und vielleicht auch postembryonale Gewebsmißbildungen in fakultativen Beziehungen zu vielen Gewächsen stehen, so scheint doch zunächst einmal das entscheidende zu sein eine „Differenzierungshemmung“, wie Rob. Meyer hervorhebt. „Nur die indifferent bleibenden Zellen bilden Blastome.“ Da aber auch in solchen Gewächsen, die gar keine Beziehungen zu Entwicklungsstörungen zeigen, „indifferente“ Zellen vorkommen, ja wie ich glaube, jede Zelle unter Umständen wieder eine Art von Entdifferenzierung erleiden kann, würde daraus zu schließen sein, daß der Indifferenzzustand der Zellen, gleichviel auf welche Weise er entstanden ist, eine vielleicht notwendige Vorbedingung für die Gewächsbildung ist. Daraus würden sich dann hinsichtlich der kausalen Genese zwei Möglichkeiten ergeben: 1. angeborener Indifferenzzustand, 2. erworbener Indifferenzzustand, dabei aber immer zu berücksichtigen sein, daß dieser Indifferenzzustand nur eine Vorbedingung für die Gewächsbildung ist, zu der noch auslösende Faktoren hinzukommen müssen. Diese Anschauung erscheint zum mindesten befriedigender und mit den bekannten Tatsachen besser vereinbar, wie die Borsts, der nur „abnorme embryonale Zellen“, solche mit angeborener Abweichung der idioplastischen Anlagen als Grundlage von Gewächsen ansehen will, weil normales embryonales Gewebe sich auch normal ausdifferenzieren müsse und niemals zu atypischer Entwicklung gelangen könne. Die Untersuchungen Rob. Meyers haben ja diese Anschauung widerlegt und gezeigt, daß unter gewissen Bedingungen — bei abnormer Gewebsmischung — tatsächlich eine atypische Entwicklung embryonaler Gewebe vorkommt. Aber freilich eine tiefere Einsicht in die Bedingungen, die zu einem derartigen abnormen Indifferenzzustand führen, fehlen uns noch, und da treten auch die Hypothesen v. Hansemanns und Boveris nicht rettend ein.

Weder die asymmetrischen Mitosen Hansemanns und die dadurch bedingte „Anaplasie“ der Zellen, noch der von Boveri in den Vordergrund gestellte Chromosomenverlust nach Mehrteilung der Zellen sind imstande, uns etwas anderes zu erklären, als höchstens die Entstehung von Zellen mit veränderter Funktion und auch das nur, wenn man annimmt, daß die Differenzierung der Zellen zu einer endgültigen, einseitigen Spezifität führt und es sich nicht vielmehr um ein Indenhintergrunddrängen sekundärer Erbanlagen handelt. Ebenso wenig hat die von Rindfleisch aufgestellte Theorie, wonach Entwicklungsstörungen nur dann zur Gewächsbildung führten, wenn dadurch die Verbindung zwischen den Geweben und dem Nervensystem unterbrochen sei, befriedigen können. R. ging dabei von der Tatsache aus, daß allerdings die meisten Gewächse frei von Nerven sind und knüpfte daran die Vorstellung, daß durch den Nervenmangel der Wachstumstrieb der Zellen ungezügelt sich entfalten, somit zur Gewächsbildung ausarten könne. Es ist sehr bemerkenswert, daß sich bei Virchow schon Anklänge an diese Anschauung finden, indem er dem Nervensystem einen regelnden Einfluß auf die übrigen Zellen zuschreibt, ohne aber soweit zu gehen, den Nerven gerade für die formativ-tätigkeit eine besondere Bedeutung beigemessen. — Vielmehr hat er hinsichtlich der formativen Vorgänge (das Nähere darüber ist in Ernsts Aufsatz in diesem Bande nachzulesen S. 105—107) einen weiterblickenden Standpunkt eingenommen, wie Weigert u. Ribbert, indem er zwar auch annahm, daß nur solche „Reize“ formativ wirken, die Hemmungen beseitigten, also passive, rückschrittliche Vorgänge zunächst nach sich zögen, aber er verlegte diesen Fortfall von Hemmungen nicht in die Nachbarschaft der Zelle, sondern in den Zell-leib selbst. —

So ist es denn nur zu begreiflich, daß man nach greifbareren ätiologischen, auslösenden Faktoren suchte, und sein Augenmerk auf Parasiten richtete. Es ist bekannt genug, daß diese Versuche, soweit man sich mit dem Nachweis von Pilzen als spezifischen Erregern der bösartigen Geschwülste beschäftigte, vollkommen mißlungen sind und auch die, welche auf den Nachweis intracellulärer tierischer Parasiten oder ein unsichtbares Virus hinausgingen, als in der Hauptsache gescheitert betrachtet werden müssen. Virchow selbst hatte zwar diesem Gedanken keineswegs ganz ablehnend gegenübergestanden — war er doch sowohl mit seiner Reiz- wie seiner Infektionstheorie gut vereinbar — und sich 1888 darüber folgendermaßen geäußert (Virchows Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. **111**, 18): „... Indes ist die Möglichkeit eines solchen Vorkommens (nämlich eines „Krebsbacillus“ d. h. eines spezifischen Krebserregers) nicht einfach abzuweisen; ja man kann zugestehen, daß mit dem Auffinden eines spe-

zifischen Bacillus ein wichtiger Fortschritt in der Diagnose und Prognose des Carcinoms gemacht werden würde. Der Versuch, alle Erscheinungen der Krebswucherung bis zur Dissemination und Metastase auf die Verbreitung von Krebszellen zurückzuführen, ist keineswegs durch anatomische und experimentelle Feststellungen so sicher unterstützt, daß für einen anderen Modus der Erklärung kein Raum übrig bleibt. Umgekehrt ist aber auch das Bedürfnis nach einem Krebsbacillus kein so großes, daß wir ohne denselben jeder Möglichkeit eines Verständnisses beraubt sein würden.“ Inzwischen sind nun eine Reihe von Arbeiten erschienen, ungemein wertvolle Entdeckungen, die wenigstens für einen Teil der Krebse die Frage im Sinne der Virchowschen Reiztheorie entschieden haben. Es sind die Entdeckungen Fibigers über das Spiropteracarcinom der bunten Ratten und die von Yamagiwa und Ishikawa<sup>1)</sup> über die künstliche Erzeugung von Krebs bei Kaninchen durch fortgesetzte Teerpinselung, die zeigen, daß tatsächlich Parasiten und Giftstoffe eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Krebsen spielen können. Die jetzt vorliegenden abgeschlossenen Untersuchungen Fibigers<sup>2)</sup> hatten das Ergebnis, daß unter 116 mit Spiropteren gefütterten bunten Ratten 54 = 46,5% an Krebs des Vormagens erkrankten, und wenn man 14 Tiere, die die Übertragung nur 1—1½ Monate überlebten und krebsfrei waren, abrechnet von denen, die über 45 Tage bis zu 298 Tagen lebten, 53% Krebsbildung im Vormagen und 3 auch in der Zunge zeigten, während die übrigen zwar zum Teil recht schwere Veränderungen entzündlicher und hyperplastischer Natur mit Papillen- und Adenombildung, ja selbst heterotoper Epithelwucherung, aber keine krebsigen Veränderungen darboten. Auch bei weißen Mäusen gelang ausnahmsweise die Erzeugung von Spiropterkrebs im Magen bei sehr langer Dauer des Versuches (Lebensdauer der Tiere 355, 410 und 482 Tage). Das bemerkenswerteste Ergebnis ist, daß der Spiropterkrebs den typischen histologischen Bau des gewöhnlichen Plattenepithelkrebses hat, Metastasen macht und sich transplantieren läßt, daß die Infektion mit den Nematoden nur für die Entwicklung der Primärgewächse wesentlich ist, während Wachstum und Weitervorschreiten in Vormagen und Zunge auch ohne Anwesenheit der Parasiten vor sich gehen kann und die Metastasenbildung ganz ohne Mitwirkung der Parasiten vor sich geht. — Es ist wahrscheinlich, daß die Parasiten durch die Bildung eines Giftes wirksam sind. Welche Bedeutung die entzündlichen Vorgänge besitzen, ist noch nicht ganz klar, sie sind in vielen Fällen hochgradig, ohne daß es zur Krebsbildung kommt, in anderen Fällen, in denen Krebsbildung eintritt, dagegen gering. Fibiger meint daher, daß eine wesentliche oder gar sichere Bedeutung für das Wachs-

<sup>1)</sup> Virch. Arch. 233.

<sup>2)</sup> Ztschr. f. Krebsforsch. 17.

tum des Spiropterakrebses der Entzündung nicht beigemessen werden kann, daß es aber nicht ausgeschlossen ist, daß die subepithelialen Entzündungsherde für die Herbeiführung der Wachstumsbedingungen mitwirkend sind. Man sieht: sowohl die Beobachtungen Fibigers wie die Yamagiwas fügen sich in die bekannten Erfahrungen über den menschlichen Krebs gut ein — wir sehen chemische und parasitäre Schädlichkeiten wirksam, so wie es beim Teer- und Paraffinarbeiterkrebs, dem Röntgen- und Seemannskrebs, beim Distomenkrebs der Leber, dem Bilharziakrebs der Harnblase des Menschen der Fall ist; wir sehen aber auch hier, daß der Erfolg nicht ausnahmslos eintritt und daß gewisse — noch unbekannte — Vorbedingungen (Dispositionen) erfüllt sein müssen; wir wissen aber auch hier nicht, ob nicht schließlich alles auf ein Quantitätsproblem — der Dauer und Stärke des Reizes — ankommt. (Die Erfahrungen über den Spiropterakrebs der weißen Maus würden für die letztere Auffassung sprechen.) Das Wichtigste bleibt aber, daß es bei Tieren, bei denen sowohl im Magen (Ratten) wie der Haut (Kaninchen) spontaner Krebs kaum bekannt ist, mit einer recht großen Häufigkeit durch chronische (chemische) Reizungen Krebs willkürlich erzeugt werden kann. Daß hierbei wohl kaum entwicklungsgeschichtliche Störungen eine Rolle spielen, scheint einleuchtend, wenn Fibiger auch geneigt ist, der Inzucht eine gewisse prädisponierende Bedeutung, die freilich noch näher erforscht werden müsse, zuzuerkennen. Jedenfalls haben diese Erfahrungen die Bedeutung chronischer Reize für die Krebsentstehung erneut wahrscheinlich gemacht.

Was Virchows Stellung zur Kachexiefrage anbetrifft, so deckt sie sich fast vollkommen mit dem, was wir auch jetzt noch als allein gesichert ansehen können. „Prüfen wir die Fälle,“ schreibt er, „in denen die Kachexie besteht, so ergibt sich wieder, daß ein großer Teil davon eben infolge des lokalen Geschwulstverlaufes eintritt, der mitunter mit großem Stoffverbrauch, mit beträchtlichen Blutungen, mit starken Säfteverlusten, mit fauligen Zuständen verbunden ist, die auf den Körper zurückwirken. Wenn eine Person eine maligne Geschwulst am Uterus bekommt, so ist sie zu der Zeit, wo die Geschwulst sich einstellt, in der Regel nicht kachektisch . . . Bildet sich nun aber später eine Verschwärung, welche weiter und weiter frißt und mit starken Blutungen und Absonderungen verbunden ist, dann sehen wir jene kachektischen Zustände sich ausbilden — Zustände, die bei vielen anderen ulcerösen Prozessen in gleicher Weise bestehen und in keiner Weise etwas spezifisch Krebsiges haben.“ Man vergleiche damit, was andere Pathologen — mögen sie auch in der Krebsfrage noch so sehr voneinander abweichen — etwa Ribbert, Hansemann, Marchand oder ich, ja selbst Kliniker über die Kachexie geschrieben haben, so deckt es sich fast vollkommen mit Virchows

Ausführungen. So schreibt z. B. v. Hanse mann<sup>1)</sup>: „Wie weit diese Krebskachexie eine spezifische ist, ist trotz der zahlreichen Untersuchungen, die bisher angestellt wurden, noch nicht mit Sicherheit festgestellt. Unzweifelhaft steht fest, daß ein großer Teil der bei der Krebskrankheit auftretenden Kachexie zurückzuführen ist auf die Behinderung der Nahrungsaufnahme oder deren Verwertung, auf die Eiterungen, auf sekundäre Infektion mit Bakterien und besonders auch auf Blutungen. Ein anderer Teil der Kachexie ist zurückzuführen auf toxische Erscheinungen, die von dem Zerfall zahlreicher Zellen und Resorption dieser Zerfallsprodukte ausgehen.“ Die Kachexie gehört somit nur in die ganze Gruppe der Rückwirkungen des Primärgewächses und der in ihm stattfindenden Umwandlungen auf entfernte Organe und des Gesamtorganismus hinein, die im einzelnen noch eingehender Untersuchungen bedürfen und — auch hier Virchow'schen Gedankengängen folgend — mit der Wirkung von Infektionsheerden verglichen werden müssen (vgl. darüber die Arbeit von M. Kuczynski aus meinem Institut in Bd. 234 d. Archiv).

Auch hinsichtlich des Problems der Geschwulstmalignität sind wir nicht wesentlich über Virchow hinausgekommen. Kaum, daß man das Problem schärfer formuliert hat. Auch Virchow betonte schon, daß die Malignität sich in destruierendem Wachstum, Metastasenbildung und Eintritt von Kachexie äußere. Und auch er wußte schon, daß dies entweder auf einer Änderung des Zellcharakters oder auf einer Schädigung und Schwächung der Gewebswiderstände und des Gesamtorganismus beruhen könne. Und darüber sind wir auch jetzt noch zu keiner Entscheidung gelangt; vielleicht stehen sich die Anschauungen nicht mehr so unvermittelt gegenüber, wie es einst bei den ersten Auseinandersetzungen zwischen Ribbert und Hauser schien und es besteht im allgemeinen eine gewisse Neigung, beide Faktoren und eine gegenseitige Beeinflussung beider Umstände anzunehmen. Auch wenn man, wie Orth will, das Malignitätsproblem in der Hauptsache als ein chemisches ansieht und die chemischen Änderungen der Zellen für das Ausschlaggebende hält, kommt man noch nicht darüber hinweg, daß dann eben auch die Nachbargewebe und schließlich der ganze Organismus chemisch beeinflußt werden, um so mehr, als die besonderen chemischen Eigenschaften der Krebszellen, soweit wir bisher wissen, hauptsächlich in ihren cytolytischen und zwar heterolytischen Eigenschaften bestehen, wodurch naturgemäß auch eine Abnahme der Gewebswiderstände entstehen wird, sobald einmal die krebsige Umwandlung der Zelle erfolgt ist. Es würde also hauptsächlich wieder auf die Frage herauskommen, was das Primäre ist und ob immer ein und derselbe

<sup>1)</sup> Das Problem der Krebsmalignität. Zeitschr. f. Krebsforsch. 17.



biologische Faktor die chemische Umwandlung der Zellen herbeiführt, alles Fragen, auf die wir heute noch ebensowenig eine sichere Antwort geben können, wie Virchow.

Wir haben hier zunächst „krebsig“ immer im Sinne von bösartigem Gewächs gebraucht und nicht Rücksicht darauf genommen, daß gerade Virchow eine scharfe Scheidung unter den hauptsächlichsten bösartigen Gewächsen, den krebsigen und den sarkomatösen vornahm. Er hat ja zuerst die Sarkome als „Bindegewebssubstanzgewächse mit vorwiegender Entwicklung der zelligen Elemente“ (Cellularpathologie, 3. Aufl., S. 450 und Geschwülste 2, 171) bezeichnet und damit eine wesentliche Klärung der damals äußerst verwirrten Sarkomfrage herbeigeführt ohne Rücksicht darauf, daß man ursprünglich (Galen) als Sarkom das widernatürliche Wachstum des Fleisches in der Nasenhöhle bezeichnete und ausdrücklich auch die Polypen mit hineinbezog. Deswegen würde Virchow wohl auch kaum etwas einzuwenden gehabt haben gegen die jetzt im allgemeinen geübte, wenn auch nicht ausdrücklich betonte Erweiterung des Sarkombegriffes in dem Sinne, daß man ihn nicht nur auf Bindesubstanzgewächse beschränkt, sondern auch für alle zellreichen nicht eigentlich epithelialen Gewächse verwendet, so daß ich das Sarkom als Stützsubstanzgewächs von mangelhafter Zell- und Gewebsreife<sup>1)</sup> zu definieren pflege, Stützsubstanz freilich in sehr weiter Auffassung dieses Begriffes, indem dann nicht nur die reinen Stützsubstanzen, wie alle Bindegewebsarten, Knorpel und Knochengewebe, Gliagewebe dazu gerechnet werden, sondern auch solche, die nur neben anderen Funktionen noch eine stützende Aufgabe haben, wie Muskeln und Gefäße. Die Bezeichnung „mangelhafte Zell- und Gewebsreife“ deckt sich dann nicht ganz mit dem des Überwiegens der Zellen, wenn auch der Zellreichtum ein Kennzeichen mangelhafter Gewebsreife ist; aber es sind dabei noch andere Kennzeichen eingeschlossen, wie Vielgestaltigkeit der Zellen und Kerne, Hyperchromasie usw. Das Wesentliche ist nur hierbei, daß wir auch in diesen Verhältnissen keinen vollständig sicheren Ausdruck für die Bösartigkeit sehen. Wir werden Gewächse, in denen wir ausgereiftes Knochen- oder Knorpel- oder Muskelgewebe neben mangelhaft gereiftem oder ganz unausgereiftem (indifferentem) sehen, wohl als „sarkomatös“<sup>2)</sup> bezeichnen,

<sup>1)</sup> Wollte man dafür eine neue griechische Bezeichnung einführen, könnte man es als Omosterigmoma oder kürzer Omosterik bezeichnen, von dem griechischen Worte *ὄμος* unreif und *στήριγμα* Stütze. Aber ich möchte das durchaus nicht befürworten, sondern es bei dem alten Wort „Sarkom“ lassen.

<sup>2)</sup> Rob. Meyer (Beitrag zur Verständigung über die Namengebung in der Geschwulstlehre; Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 30, Nr. 10) hat die Beziehungen zwischen unreifen und reifen Geschwulstabschnitten in einem und demselben Gewächs einer eingehenden Erörterung unterworfen und alle Möglichkeiten des Zusammenhanges in der Namengebung zum Ausdruck zu bringen ver-

aber damit noch kein entscheidendes Urteil über die Bösartigkeit abgeben.

Auch in dieser Frage, den Beziehungen zwischen histologischer Struktur und biologischer Bedeutung kann man in der Hauptsache noch alles unterschreiben, was Virchow darüber gesagt hat. Wenn wir auch die Bezeichnungen, die er gewählt hat, homologe und heterologe Geschwülste, nicht mehr in seinem Sinne verwenden können, sondern darin mehr die mehr oder weniger vollständige Übereinstimmung oder Abweichung mit den Zellen und Geweben des Standortes des Gewächses verstehen, so können wir mit dieser Abänderung auch jetzt noch seinen Satz unterschreiben, daß die Gruppe der homologen Gewächse „im großen und ganzen dem entspricht, was man unter dem Namen der gutartigen Geschwülste bezeichnet hat“ und andererseits auch im großen der Begriff der Bösartigkeit der heterologen Gruppe entspricht. Aber er selbst hat schon auf die Ausnahmen aufmerksam gemacht und besonders betont, daß „nicht jede heterologe Geschwulst bösartig ist“ (Geschw. I, 126.) Und auch die andere Ausnahme, daß auch homologe rein histoide Gewächse die Kriterien der Bösartigkeit haben können, hat er besonders bei den Enchondromen, bei denen er schon maligne und metastasierende Formen (Geschw. I, 499—502) unterscheidet, erörtert. Haben sich seitdem auch unsere Erfahrungen auf diesem Gebiete erheblich vermehrt und besitzen wir mannigfache Beispiele dafür, daß typisch und homolog gebaute Gewächse, die sich in nichts von den für gewöhnlich gutartigen unterscheiden, destruierend wachsen und Metastasen machen können, so wird man doch der Formulierung Virchows in der Hauptsache immer noch zustimmen können, auch der, daß je gefäßreicher und weicher (zellreicher) die Gewächse sind, sie um so verdächtiger erscheinen („jedes weiche saftreiche Gewächs ist suspect, um so mehr, je mehr Gefäße es hat und je mehr Zellen es besitzt.“ (Geschw. I, 127.), wenn wir auch die Auffassung, daß der Reichtum an Parenchymsäften die Ursache für die größere Gefährlichkeit ist,

---

sucht. Da der sarkomatöse Abschnitt eines Myoms auch aus den bindegewebigen Abschnitten hervorgegangen sein kann, unterscheidet er zunächst ein fibroblastogenes und ein myoblastogenes Myosarkom und fügt dann noch adjektivistisch die vorherrschende Zellform hinzu (fibrofusicellulär, fibrioglobocellulär, myocellulär, myofusi- und myoglobocellulär und fibro- und myoatypisch). Dasselbe könnte man natürlich für jedes Gewächs, in dem gereifte und indifferente Teile vorkommen, durchführen, also z. B. fibroblastogenes und glioblastogenes Gliosarkom usw. Dagegen ist grundsätzlich sicher nichts einzuwenden, nur fragt es sich, ob es zweckmäßig ist, eine so große Zahl neuer Bezeichnungen einzuführen, wenn es doch nur in einer sicher recht kleinen Zahl von Fällen möglich sein wird, zu unterscheiden, ob ein Myo-, Glio-, Osteo- usw. Sarkom ein myo-, glio-, osteoblastogenes ist oder nicht.

ablehnen, sondern eher die Meinung haben, daß die Abweichung vom typischen Bau in der Regel mit der Wachstumsart und Wachstumsgeschwindigkeit in Zusammenhang steht derart, daß je überstürzter das Wachstum um so unfertiger und unreifer auch die Ausbildung der Zellen und Gewebe in dem Gewächs sein muß.

Wollte ich noch auf alle Punkte eingehen, in denen Virchow in seinem Geschwulstwerk noch heute nachwirkende Anregungen gegeben hat, so würde ich noch viele Seiten schreiben können. Je mehr man sich in dieses Werk vertieft, um so mehr ist man entzückt und ergriffen nicht nur von der Gründlichkeit und Menge der darin aufgespeicherten Erfahrungen, der glänzenden Beobachtung, sondern auch von dem weiten und umfassenden Blick des Verfassers, der kaum eine Möglichkeit der Forschungswege aus den Augen ließ und ebenso die Fragen der Erblichkeit, wie der Beziehungen zu nervösen Störungen, den humoralen und den cellulären Vorgängen seine Beachtung schenkt. Auch hier zeigt sich der auf das Allgemeine gerichtete Geist Virchows, der schon damals, um einen neuzeitlichen Ausdruck zu gebrauchen, „allgemeine Biologie“ trieb. Selbst diejenigen, die glauben einen neuen Gesichtspunkt aufgestellt zu haben, wenn sie vergleichende Untersuchungen aller Art, embryologische und vergleichend anatomische, zoologische und botanische heranziehen, werden sich enttäuscht sehen — an alles das hat Virchow bereits gedacht; schließt er doch das letzte Kapitel der Cellularpathologie, das den Gewächsen gewidmet ist, mit den Worten: „Und so sind wir am Schlusse wiederum bei derselben Vergleichung angelangt, von der wir im Anfange ausgingen, bei der Vergleichung des tierischen und besonders des menschlichen Körpers mit dem pflanzlichen. Auch der Pathologe gewinnt durch die Kenntnis der botanischen Vorgänge die wertvollsten Anknüpfungspunkte für das Verständnis der Krankheiten.“

---