

Der tatsächliche Krebserreger : sein Zyklus und seine Dauersporen / von Robert Behla.

Contributors

Behla Robert, 1850-1921.
Royal College of Physicians of Edinburgh

Publication/Creation

Berlin : R. Schoetz, 1907.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/ptw54ycj>

Provider

Royal College of Physicians Edinburgh

License and attribution

This material has been provided by This material has been provided by the Royal College of Physicians of Edinburgh. The original may be consulted at the Royal College of Physicians of Edinburgh. where the originals may be consulted.

Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).



Fe. 8. 69.

R51823





Der tatsächliche Krebserreger sein Zyklus und seine Dauersporen

von

Dr. Robert Behla,

Geheimer Medizinalrat.



Berlin 1907.

Verlagsbuchhandlung von Richard Schoetz,
Wilhelmstraße 10.

Alle Rechte vorbehalten.

Vorwort.

Wenn Edison ein Coelophon erfunden hätte und mir Gelegenheit gegeben wäre, nach dem Mars herüber zu sprechen, so würde ich nicht zuerst den Generaldirektor der Marskanäle anklingeln, um zu fragen: Warum erscheinen Eure Kanäle zuweilen à deux? — mich triebe meine Wißbegierde vielmehr an, vorher den Professor der Onkologie X. anzuklingeln und zu fragen: Kennt Ihr schon den Krebserreger? Mit diesem launigen und ironisierenden Prolog möchte ich meine Einleitung beginnen, um darzutun, wie sehr mich das Krebsproblem interessiert, zugleich aber auch erkennen zu geben, daß bislang niemand auf unserem Planeten die Krebsursache kennt, niemand von den 1550 Millionen Bewohnern, niemand von den Tausenden der Ärzte.

Da sagt der eine, wir seien in dieser Hinsicht so klug wie Hippokrates, der andere so klug wie unsere Großväter, und ein fleißiger neuer Autor der Lehre von der Krebskrankheit gesteht auf der 709. Seite resignierend, — er sei so klug wie zuvor. So bescheiden bin ich nicht mehr.

Ein geradezu fieberhaftes Bestreben, das vieltausendjährige Rätsel zu lösen, hat sich in den letzten Jahren geltend gemacht. Allüberall auf der Erde, in allen Kulturstaaten entstehen Institute und Komitees für Krebsforschung. Hekatomben von weißen Mäusen werden auf dem Altar der Kankrologie geopfert, Tausende transplantiert und seziert, zentnerweise wird Tumormaterial produziert. Die weißen Krebsmäuse sind auf einmal ein begehrter Artikel, ihre Preise steigen, im Land der unbegrenzten Möglichkeiten zahlt man 25 Dollar für eine Tumormaus. So leicht ist es, den Krebs von Maus zu Maus zu transplantieren, — so ohne gleichen schwer ist es, die Ätiologie zu ergründen. — In naturwissenschaftlichen Dingen gibt es keine Offenbarung, keine interplanetare Mitteilung. Dem Menschengeschlecht liegt daher die Pflicht ob: Hilf dir selbst. Löse das Rätsel. Mit Energie und Fleiß wird es dir gelingen. Woran mag es wohl liegen, daß die feinsten Köpfe der Medizin nicht hinter das Geheimnis kommen? Sind es vielleicht lauter Vorurteile sowie althergebrachte Dogmen und Anschauungen, die daran hinderlich sind?

Bei anderen Problemen ist dies mehrfach der Fall gewesen.

Der Evolutionist nimmt in der Naturerkenntnis nur ein Entwicklungs-erkennen wahr, Etappenwissen — kein letztes Wissen. Die Natur hat Alles in einer gewissen Folge gemacht, auch nur in einer gewissen Folge sehen wir,

kann sie erkannt werden. Der Naturforscher muß sich bekennen zu einem alten, modern umgeprägten Weisheitsspruch: Ich weiß, daß ich nichts definitives weiß. So sehr jemand auch unsere naturwissenschaftliche Erkenntnis heute preisen mag, bei tieferer Überlegung ist sie im Grunde nur ein in verschiedenem Grade abgestufter Zustand der Ungewißheit, was wir deshalb nicht bemerken, weil wir uns so in sie hineingelebt haben, daß wir alles nur sehr Wahrscheinliche für vollkommen wahr und gewiß halten. Alles fließt, und was heute gut fundamentiert erscheint, ist morgen schon eine Säule, die stürzen kann über Nacht. So geht die Herrlichkeit so mancher Theorie dahin. Eine Theorie vernichtet die andere, eine Idee löst aus die andere und einer steht auf den Schultern des anderen.

Zu dem Gelsenkirchener Prozeß hat ein Kritiker die zutreffende Bemerkung gemacht: Wenn dieser abgehandelt worden wäre zu der Zeit, als die Pettenkofer'sche Typhustheorie im Zenit des Ruhmes stand, so wäre danach höchstwahrscheinlich entschieden worden. Es liegt etwas Wahres darin, wenn man rückwärts solche Entscheidungen aus früherer Zeit mit dem heutigen Stand des Wissens abwägt.

Es gibt viele, viel zu viele, die zu den Großmeistern der Naturwissenschaft und Medizin in blinder Verehrung aufblicken und sie als unfehlbar ansehen. Das sind Autoritätsgläubige. Dadurch ehrt man sie in Wahrheit nicht, vielmehr dadurch, daß man sich mit ihren weitschauenden Ideen beschäftigt, daran weiter anknüpft, sie modifiziert und wo notwendig verifiziert. Aber auch sie, die ihre großzügigen Ideen in die Wissenschaft warfen, waren nur Kinder ihrer Zeit. Sie haben in mehrfacher Beziehung geirrt. Es fehlten ihnen die Vorarbeiten und die genauen Instrumente. Aber nicht weniger Hochachtung wird man deshalb vor einem Aristoteles haben, weil er glaubte, daß Aale aus dem Schlamm des Meeres entstehen, oder von Baco von Verulam, weil er noch eine generatio aequivoca annahm. Unsere Zeit hält es mit dem Autoritätsglauben. Der größte Fehler war von jeher das Schablonendenken, während doch der größte Kunstgriff der Natur die Variation ist, die Individualität. Die Natur will erkannt sein, aber wie sie das macht, das ist nicht schematisch. Nicht der Fachgelehrsamkeit ist das spezifische Erkennen auf einem Gebiet vorbehalten, im praktischen Leben wie im Institut regellos nebeneinander läßt sie sich erkennen. Wiederholt ist es in der Wissenschaft dagewesen, daß bei einem Problem im Gegensatz zu den landläufigen Anschauungen ein einziger Mensch anders dachte, eine neue Idee faßte, wodurch die Entwicklung des Problems eine ganz andere Wendung nahm. Es ist doch merkwürdig, daß die ausgezeichneten, scharfblickenden, mikroskopischen Augen Virchows in dem Tuberkelknötchen, das er so oft beobachtete, das Ding an sich nicht gesehen hat, ein anderer ist auf die Idee gekommen, das *Contagium vivum* daraus zu züchten, und es gelang zum Erstaunen aller. Es hat stets Männer gegeben unter den Ärzten, die eine atypische Karriere gemacht haben. Nicht wunderbar, da in ihren vorbereitenden Studien die vielgestaltigen Naturwissenschaften mit einbegriffen sind. Da ist der eine ein Zoologe geworden, der andere Botaniker, ein anderer Chemiker, Physiker, Anthropologe, Ethno-

loge, Archäologe, Geograph oder Philosoph. Meistens waren es self-made mens, Auto-didakten von phänomenalem Fleiß. Ein Teil der großen Astronomen waren gar keine Fachgelehrte, ja manche haben niemals mathematischen Unterricht gehabt. Mag auch besondere Veranlagung und spezifischer Forschertrieb dabei im Spiele sein, nur ein schrankenloser Fleiß hat es ermöglicht, daß sie sich in diese fremden Gebiete hineinarbeiteten und dann selbständig originell weiter dachten.

Seit meiner Studentenzeit habe ich den dunklen biologischen Problemen unausgesetzt nachgesonnen; den Problemen des Darwinismus, des Transformismus, der Befruchtung, der künstlichen Befruchtung, der Variation, der Vererbung, der Akkommodation, der Bastardierung, des Hybridismus, des Parasitismus habe ich immer wieder meine Aufmerksamkeit zugewendet, sie zeitweilig liegen lassen, dann wieder von einem anderen Gesichtspunkt angefaßt, und zwar stets vom vergleichend biologischen Standpunkt. Die komparative Methode war mir zur andern Natur geworden, auch nach der pathologischen Seite, und Pflanzen-, Tier- und Menschenkrankheiten boten mir fortwährend Anregung zu vergleichenden Betrachtungen. Die immer wieder auftauchenden Vergleichungspunkte mit der Botanik führten mich schließlich auf die Phytopathologie und die pflanzenparasitären Krankheiten. Eine Reihe analoger Beziehungen boten sich hierbei dar. Unwillkürlich unterwarf ich so auch das Geschwulst- und Krebsproblem der phytopathologischen Betrachtung. Ich hatte mich nach langer Mühe schließlich so weit, daß ich die Phytopathologie beherrschte, aber ich war ein Phytopathologe mit medizinischem Hintergrund. Ich wüßte nicht, daß ein anderer Mediziner diesen Abweg gemacht hat — jedenfalls kenne ich keinen.

Im Zusammenhang damit habe ich neue Wege der Krebsforschung betreten; sie sind dazu angetan, das Geschwulstproblem zur vollen Lösung zu bringen. Die jetzt bestehenden Krebsinstitute freilich erscheinen für diese Forschungen nicht als ausreichend. Ich bin zu der Erkenntnis gelangt, daß zur Klarstellung der in Betracht kommenden Geschwulstfragen ein umfassenderes, mannigfaltigeres onkologisches Institut notwendig ist. Ich bin von dem unerschütterlichen Optimismus beseelt, daß die Folgezeit und die immer mehr sich klärenden und zuspitzenden Verhältnisse ein solches Institut gebären müssen. Der Sinn für die Bedeutung der so verschiedenen, das Menschengeschlecht plagenden Geschwulstkrankheiten wird in der breiten Masse des Volkes immer lebendiger. Es hat stets Leute gegeben, welche in echt philanthropischer Weise ihr Übervermögen — in Humanität anzulegen bereit sind. Sollten sich nicht in deutschen Landen Mäcene finden, die für ein derartiges Institut noch etwas übrig haben? Nötig ist ein internationales onkologisches Institut. An Euch daher geht ebenfalls der Aufruf, Ihr Carnegieaner, Ihr Philosophen des Reichtums. Die Wissenschaft hat das Recht, als Millionenbettlerin aufzutreten, zur Errichtung wissenschaftlicher, der Menschheit zum Wohl gereichender Forscherstätten. In unserm denkmalsetzenden Säkulum statt kalter Monumente mehr Monumenta viva! Man baue sie nur, an Männern hat es nie gefehlt, und wird es nie fehlen, die erhaben über der Alltäglichkeit Getriebe den dunklen Problemen der Menschheit nachsinnen, unablässig ihnen ihre Arbeit

weihen, die von der Einführung des Achtstundenarbeitstages nichts wissen wollen, die in ihrem Forschereifer heute voller Hoffnung sind, kombinierend, daß etwas so sein könne, und morgen wieder beim Experiment sehen, daß es nicht so ist, die Irrwege gegangen wieder andere Wege einschlagen, über Gestrüpp und Dornen, unverzagt, unverdrossen, unermüdlich wieder von neuem das Problem angreifend — gleich der Fliege des Homer.

Ich habe meine Schrift nicht im Kurialstil geschrieben; hier und da sind allgemeine Betrachtungen mit eingeflochten. Das Krebsproblem verdient es, da es doch wohl von höherem nosologischen Wert ist als Röteln und Ziegenpeter. Meine Schrift soll anregen, noch einmal alles mobil machen, das Ganze sammeln blasen, damit die Menschen-, Tier- und Pflanzenpathologen, die Ichthyologen und Ornithologen sich zusammentun und vereint dem großen Krebsproblem ihre Kräfte widmen. Mit der Erkenntnis des Erregers fängt erst die Hauptarbeit der Bekämpfung an.

Die Stimmung in Deutschland ist der parasitären Idee augenblicklich nicht günstig. Man hat sich durch Autoritäten wieder ins Schlepptau nehmen lassen. Man sieht die Macht der Suggestion. Das Gros der praktischen Ärzte denkt freilich anders. Nach der Drucklegung meines Buches kommt mir die Schrift Borrels zur Kenntnis: „Das Krebsproblem“, und es ist mir erfreulich, zu sehen, daß von Frankreich ein tapferer Kombattant in der Arena erscheint und für die parasitäre Sache eine Lanze bricht. Er tritt mit großer Energie für die parasitäre Krebstheorie ein. Nicht immer war es so. Er ist aus einem kankrologischen Saulus ein eifriger Paulus geworden. Auf dem internationalen medizinischen Kongreß in Paris 1900 stand er noch in Opposition; er verwarf die Einschlüsse als Pseudoparasiten. Ich demonstrierte ihm damals meine Krebskarten; er hatte ein „très intéressant“ dafür, aber im Grunde war er der parasitären Theorie und den statistischen Erhebungen abhold. Heute ist er ganz parasitär; auch den „pays à cancer“ wird er gerecht. Auffällt, daß er den Fischkrebs und endemischen Forellenkrebs außer Betracht läßt. Er fordert logisch und im Hinblick auf gewisse Einschlüsse bei den „Epithelioses“ einen Parasiten. Zum Abschluß ist er nicht gekommen: „Quelque soit l'agent virulent, macrobe ou microbe, protozoaire ou bactérie, ou champignon, ou microbe invisible, nous nous trouvons probablement en face de processus étiologiques complexes que l'avenir éclairera sans doute“. Meine Forschungen haben mich zu einem Abschluß über die Art des Erregers geführt. Die Ent-rätselung seines Zyklus ist gelungen — aber wodurch? mit Hilfe der medizinischen Phytopathologie. Ich bin im Gegensatz zu der orthodoxen Bakteriologie zu abweichenden Ideen über den Parasitismus gelangt, zur Klärung der Symbiose. Ich werte um. Als ein symbiotischer Prozeß erscheint der Krebs. Voilà — ein ganzes Sporangium neuer onkologischer Ideen. Mögen sie ausschwärmen in die Köpfe der Mitarbeiter — der Konkankrologen und Cononkologen!

Am Strelasund, im Oktober 1907.

Robert Behla.

Inhalt.

	Seite
1. Kapitel. Die Krebszelle als Parasit	1
Die zelluläre Theorie. Die Krebszelle der Parasit? Zweifel an der parasitären Ursache	1
Die Krebskrankheit als konstitutionelle Krankheit	2
Anschauungen Virchows, Ribberts, Westenhöfers vom Parasitismus	3
Das Wesen des Parasitismus — ektogen, nicht entogen	4
 2. Kapitel. Die Entwicklung der parasitären Krebstheorie	 5
Frühere Anschauungen vom Wesen des Krebses	6
Krebs bei Hippokrates, im Altertum	6
Schwierigkeit des Krebsproblems	7
Die Natur der Zelleinschlüsse. Degenerationsdeutung	7
Die ablehnende Haltung der Virchow'schen Schule. Reizbegriff	8
Geschichte der Zelleinschlüsse. Coccidien, Gregarinen, Malariaparasiten	11
Geschichte der Krebszelleinschlüsse	12
Das Einsetzen der parasitären Ideen. Die Zellinklusa	14
Verschiedene Deutung. Coccidientheorie	17
Beziehungen zwischen akuten Exanthemen und Krebs. Epithelophile Parasiten	19
Der Kohlkropf. — Myxamöben. — Leydenia gemmipara	21
Reinkulturen der Amöben. Amöbentheorie	24
Der Pflanzenkrebs. Unterschied von Pflanzen-, Menschen- und Tierkrebs	25
Die Gallenbildungen in der Botanik. Andere pflanzenparasitäre Wucherungen	26
Endemische und epidemiologische Forschungen. Neue Forschungswege. Krebsstatistik. Geographische Statistik	29
Die Plimmers und vogelaugenartigen Körperchen	33
Blastomycetentheorie. Merulius lacrymans	35
Die experimentelle Krebsforschung, Mäusekrebs, Tiertransplantation	37
Das negative Resultat der experimentellen Forschungen für die Ätiologie	38
 3. Kapitel. Der Krebserreger und sein Entwicklungszyklus	 41
Reinkulturen von Protozoen und Sporozoen	41
Filtrirbarkeit	43
Invisibilität	43
Ob fortzuchtbar?	44

	Seite
Die Untersuchung am Lebenden. Im Thermostaten. Neue Methoden.	
Mazeration. Autohistale Fortzüchtung und langsame Exsikkation . . .	45
Die Corpora flavo-fusca beim Krebs	48
Die gelbbraunen Körperchen bei Anopheles	48
Die gelben Körperchen bei der Karpfenpocke. <i>Coccidium fuscum</i> . . .	49
Genetischer Parasitismus. Entstehung der Parasiten. Änderungen der Freilebenden durch parasitische Lebensweise. Anpassung im Tierreich und Pflanzenreich. Symbiose	50
Die systematische Stellung der Bakterien, Streptothrichecn, Oidien, Blastomyceten, Myxomyceten usw.	58
Die Stellung der Sporozoen. Beziehungen zu den Chytridiaceen, Akkommodation	61
Die Chytridiaceen. Zyklus einer Chytridiacee. Vegetatives, Cystenstadium. Dauersporen	65
Pathogene Wirkungen der Phycomyceten auf den Tierkörper. Entomophthoreen. Saprolegniaceen. Peronosporaceen. Chytridiaceen. Miescherschläuche	68
Systematische Stellung der Malariaparasiten, der Gregarinen, Coccidien .	73
Epithelioma contagiosum, Feststellung des Zyklus und Stellung des Parasiten. Pagetsche, Dariesche Krankheit	78
Systematische Stellung des Krebserregers. Einschlüsse. Corpora flavo-fusca. Dauersporen. Enträtselung des Zyklus: vegetatives, Cysten- und Dauerstadium. Genetischer Zusammenhang. Die Sporozoen bei Infektionskrankheiten unbekannter Ätiologie. Gemeinsame Gruppe der epithelophilen Erreger. Angepaßte Chytridiaceen	86
Tierkrebs. Vergleich zwischen Menschen- und Tierkrebs. Krebs bei Haustieren, Pferd, Rind, Schwein, Ziege, Schaf usw. Seltenheit bei freilebenden Tieren. Sarkome bei Tieren. Melanosarkom bei Schimmeln	99
Krebs bei Ratten, Katzen, Hunden, Mäusen	102
Geflügelkrebs. Krebs bei Hühnern, Papageien usw.	103
Endemisches Vorkommen des Tierkrebses	104
Kaltblüterkrebs. Geschwülste bei Fischen: Salmoniden, Cypriniden, Cottiden, Gadiden, Muraeniden. — Sarkom bei Bachsaibling, Ellritze, Schleie, Kabliau usw.	106
Karzinom bei Karpfen, Goldfisch, Knurrhahn. Plattenepithelkrebs bei Gasterosteus und Carassius auratus. Geschwülste bei Amphibien. Plattenepithelkrebs bei Frosch und Salamander	107
Geschwülste bei Reptilien	107
Forellenkrebs. Schilddrüsenkrebs. Endemisches Vorkommen der Karpfenpocke. Zelleinschlüsse	108
Kiemenepithelwucherungen bei Bachforellen	110
Das Fehlen des Krebses bei Wirbellosen	111 u. 116
 4. Kapitel. Kritische Bemerkungen zum Krebsproblem	112
Thiersche Theorie	113
Reiztheorie	113
Cohnheimsche Theorie	114
Ribbertsche Theorie	117

	Seite
Hansemannsche und andere Theorien	119
Primäre Veränderung der Krebszelle. Ursachen	120
Der Wucherungsreiz; traumatische, chemische, physikalische Reize. Embryonale Wucherung. Befruchtung	122
Belebte Reize. Die schrankenlose Wucherung. Das Zustandekommen der dauernden schrankenlosen Wucherung. Successivinfektion	125
Der Krebs und die klinischen sowie epidemiologischen Beobachtungen. Sein Verhalten im äußeren Leben	127
Geographische Verschiedenheit	129
Zeitliche Schwankungen	132
Cancer à deux	133
Sarkom. Dualismus zwischen Karzinom und Sarkom. Gründe für monistische Auffassung	134
Das Wesen des Krebses. Ein symbiotischer Prozeß. Ätiologische Einheit der malignen Tumoren	137
Abstammung der Geschwulstzellen. Kellings Hypothese	138
Eingangspforten des Erregers. Kutan und hämatogen	140
Symbiose in der Botanik. Symbiotisches Verhältnis zwischen Tumorzelle und Parasit	142
Disposition in der Botanik. Disposition zum Krebs	145
Krebs, eine Krankheit des Alters?	149
Kinderkrebs	150
Multiple primäre maligne Tumoren	152
Auftreten mehrerer Geschwülste in demselben Körper.	153
Hartnäckige Symbiose zwischen Geschwulstzelle und Krebsparasit	155
Verlauf des Krebses	156
Nekrosen	157
Metastasen	157
Kachexie	158
Ist der Krebs ansteckend?	159
Ist der Krebs erblich?	162
Heilung	166
Prophylaxe	167
Immunität	168
Immunität in der Botanik. Bekämpfung der pflanzenparasitären Krankheiten	168
Gut- und Bösartigkeit der Tumoren	169
Einteilung in parasitäre und nichtparasitäre Geschwülste	170
Einteilung der botanischen Tumoren	171
Das Bösartigwerden einer Geschwulst	172
Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren	173
Mischgeschwülste. Unterschied zwischen der Malignität von Mischgeschwülsten und malignen Tumoren	174
Parasitäre gutartige Geschwülste. Fibrome. Papillome. Uterusmyome ob parasitär?	176
 5. Kapitel. Die Errichtung eines onkologischen Institutes	 179
Notwendigkeit eines onkologischen Institutes. Internationaler Charakter	180
Pigmente in der Botanik. Erforschung auch der anderen Tumoren	181

	Seite
Die Bedeutung der Geschwulstkrankheiten für das Menschengeschlecht .	182
Die Resultatlosigkeit der bisherigen ätiologischen Forschungen. Gründe.	
Neue Forschungswege	183
Der heuristische Wert der parasitären Krebstheorie für die Erforschung der anderen Einschlußkrankheiten. Gemeinsame Gruppe dieser Erreger,	
der Cytomikroben mit vielgestaltigem Zyklus	185
Der Kampf um die Einschlüsse, ihr parasitärer Charakter	186

Wo alles umgewühlt wird, kommt am ehesten
ein neuer Gedanke zutage. Solche Bücher lese ich.
Lotze.

Kapitel I.

Die Krebszelle als Parasit.

Die parasitäre Theorie des Krebses ist in Gefahr. Als ein unentwegter und durch keine neuen Gründe anders bekehrter Anhänger der Parasitentheorie, halte ich es im humanitären Interesse für meine Pflicht, dafür Sorge zu tragen, — *ne quid theoria canceri parasitica detrimenti capiat*.

Wer die Entwicklung der Probleme in den einzelnen Wissenschaften näher verfolgt, dem ist es nichts Neues, daß auch hierbei gleichsam eine Wellenbewegung stattfindet. Eine Zeitlang hat diese, eine Zeitlang hat jene der beiden gegenüberstehenden Ansichten Oberwasser. Dies zeigt sich auch bei dem Krebsproblem. In den ersten Jahren dieses Jahrhunderts war die parasitäre Ansicht bergauf, heute ist diese wieder herabgesunken, und eine mehr zelluläre Anschauung macht sich geltend. Die streitenden Parteien suchen sich zu einigen; man gibt der Vorstellung Raum, daß die Epithelzelle eine Änderung ihres Charakters erfahre, maligne Eigenschaften annehme und gleichsam die Krebszelle selbst der Parasit sei. Im Grunde genommen ist auch das nicht neu. Adamkiewicz und L. Pfeiffer haben schon in früheren Jahren eine solche Meinung vertreten, indem sie allen Ernstes die Karzinomzellen selbst als die Parasiten ansahen. Eine derartige Auffassung ist damals vielfach als absurd befunden worden. Borst sagt von der Theorie, welche die Krebszellen als Parasiten bezeichnet, in seiner Geschwulstlehre (Bd. I, S. 83 a) „die Annahme, daß die Zellen selbst die Parasiten darstellen, bedeute den Gipfel des Parasitenwahns“.

Auf der internationalen Krebskonferenz in Heidelberg tauchte aber eine derartige Ansicht wieder auf. Da haben wir's. In der Medizin ist von jeher alles möglich gewesen, besonders aber die Erscheinung, aus einem Extrem in das andere zu verfallen, wie Polypragmasie und Nihilismus, Aderlaß und Nichtaderlaß, Schröpfen und Nichtschröpfen usw.

Es klangen Ideen in Heidelberg durch, daß die Krebszelle der Träger des Parasitismus sei, daß sie einen infektiösen Charakter trage, daß man sie für einen koloniebildenden Parasiten ansehen könne; das Karzinom gehöre einer besonderen Gruppe von Infektionskrankheiten an, es handele sich dabei um eine zelluläre Infektion, gleichsam um eine konstitutionelle Krankheit; sie sei in Beziehung zu bringen zu der Cohnheimschen Theorie, es komme dabei in Betracht eine konstitutionelle Schwächung, welche als maßgebendes Moment bei der Tumorentwicklung von jeher angesprochen worden ist und dergleichen mehr. v. Leyden und Blumenthal gebrauchten auf der gleichsam vermittelnden Heidelberger Friedenskonferenz den Ausdruck, daß die Krebszelle selbst zum Parasiten avanciert sei. Dieses Avancement hat Schule gemacht. Wir sehen bald darauf einen Vertreter der pathologischen Anatomie dieses Thema weiter ausführen, im Sinne der alten zellular-pathologischen Auffassung.*) Ribbert, der sich bislang gegen die parasitäre Krebstheorie ganz refraktär erwies, führt in einem Artikel: „Menschliche Zellen als Parasiten“ aus, indem er auf die Unabhängigkeit der Tumorzellen Gewicht legt, daß die Geschwülste parasitäre Wucherungen ausgeschalteter Zellen repräsentieren. Für das Karzinom lautet danach seine Definition: Das Karzinom ist die parasitäre Wucherung aus-

*) Die Anschauung, daß das Karzinom eine parasitische Geschwulst darstelle, ist eine alte; man findet sie schon bei Harvey im 17. Jahrhundert, sodann haben im Beginn des 18. Jahrhunderts besonders französische Pathologen eine solche Ansicht vertreten, ebenso später die Vertreter der naturhistorischen Schule. Sie ist selbstverständlich nicht gleichzustellen unserer modernen diesbezüglichen Anschauung. Es handelte sich damals um die Annahme von Schmarotzerbildungen; die Krebskrankheit als solche sah man in streng onkologischer Auffassung als fremdartige Bildung an, als Parasit an dem Körper des Menschen. Auch Virchow gibt in seinen Geschwülsten zu, daß eine derartige Anschauungsweise einer gewissen Berechtigung nicht entbehre. Interessant ist, was er in der Zellulärpathologie (4. Aufl.) darüber äußert. Ich setze seine Ausführungen hierher; man ersieht daraus, daß die Schüler im allgemeinen nur die alten Anschauungen modifizieren. Zugleich geben sie einen Einblick in die damalige zelluläre Auffassung Virchows vom Parasitismus. Er sagt: „Nach meiner Auffassung ist der Gesichtspunkt des Parasitismus, den die Alten für einen großen Teil der Neubildungen festhielten, vollkommen gerechtfertigt. In der Tat muß jede Neubildung, welche dem Körper keine brauchbaren Gebilde zuführt, als ein parasitisches Wesen am Körper betrachtet werden. Erwinnere man sich nur, daß der Begriff des Parasitismus nur graduell etwas anders bedeutet als der Begriff der Autonomie jedes Teiles des Körpers. Jede einzelne Epithelial- und Muskelzelle, jedes Knorpel- und Bindegewebskörperchen führt im Verhältnis zu dem übrigen Körper eine Art von Parasitenexistenz, so gut wie jede einzelne Zelle eines Baumes im Verhältnis zu den anderen Zellen desselben Baumes eine besondere, ihr allein zugehörende Existenz hat und den übrigen Elementen für ihre Bedürfnisse (Zwecke) gewisse Stoffe entzieht. Der Begriff des Para-

geschalteter Epithelien. Also die ausgeschaltete Epithelzelle wird zur Krebszelle erhoben. Man sieht, wie sich eine Theorie den jeweiligen Zeitströmungen entsprechend akkommodieren läßt. Noch weiter geht Westenhöffer. Ihm genügt die Embryonalzelle noch nicht — er steigt nieder bis zur Urzelle, indem er die Krebszelle alle menschliche Eigenschaften abstreifen läßt, bis sie schließlich ganz entmenslicht dasteht, — als Protistenzelle. Diese Theorie ist sicher die urgründlichste aller bisher erdachten Krebstheorien. Ich würde also, sagt er, das Wesen einer echten Geschwulst darin erblicken, daß ihre Zellen ihre Differenzierung und funktionelle Beziehung zum Organismus verloren, und die Eigenschaften einer Urzelle dafür wieder erlangt haben. Ihre Zellen sind mithin gar keine menschlichen Zellen mehr. Diese Eigenschaften sind es, welche sie für den Organismus parasitär werden lassen. Auch er betont die autonome Selbständigkeit der Krebszellen im Vergleich zu den Körperzellen, ihr schrankenloses, souveränes, alles zerstörendes und vernichtendes Auftreten. Aber warum findet bei den Wirbellosen ein solches Revoltieren und Parasitieren der eigenen Zelle nicht statt? Wo findet man für dieses sich in einen vollkommenen Gegensatz zu dem Organismussetzen, für dieses räuberische Auftreten gegen die eigene Brut, für diesen Bürgerkrieg in dem fertigen und dem sich entwickelnden Organismus beim Menschen, im Tier- und Pflanzenreich eine

sitismus im engeren Sinne des Wortes entwickelt sich unmittelbar aus dem Begriff der Selbständigkeit der einzelnen Teile. Der Grad der Selbständigkeit der einzelnen Teile ist aber überaus verschieden. Während gewisse Elemente z. B. die Ganglienzellen sich nur im stetigen Zusammenhange mit dem Körper erhalten, können andere, wie die Flimmerzellen, die farblosen Blutkörperchen lange Zeit davon getrennt sein und doch ihre Eigenschaften bewahren. Wandert ein mobilisiertes Bindegewebskörperchen aus und siedelt es sich an einem andern Ort an, so verhält es sich nahezu wie ein Entozoon, welches in den Körper eingewandert ist, und es kann seine neue Existenz wie das Entozoon nur begründen, indem es sich parasitisch von der Nachbarschaft ernährt. Aus dieser Analogie erklärt es sich, daß ein Entozoon, wie ein Teil des Körpers selbst, sich einem fremden Organismus einfügen kann und daß die mehr heterologen Neubildungen, deren scheinbare Fremdartigkeit so viele Beobachter irregeführt hat, von vielen als entozoische Wesen angesprochen worden sind . . . “ Der Begriff der Parasiten ist nicht zu beschränken auf eine einzelne Reihe von Geschwülsten, sondern er gehört allen plastischen (formativen) Erzeugnissen an, vor allem den heteroplastischen, welche in ihrer weiteren Entwicklung nicht homologe Produkte, sondern Neubildungen hervorbringen, welche für die Zusammensetzung des Körpers mehr oder weniger ungehörig sind. Ein jedes ihrer Elemente entzieht dem Körper Stoffe, welche zu andern Zwecken gebraucht werden könnten und da das Neoplasma schon von vornherein durch seine Bildung normale Teile zerstört hat, da schon seine erste Entwicklung den Untergang seiner Muttergebilde voraussetzt, so wirkt es sowohl destruktiv im Beginne als auch räuberisch im Verlaufe.

Analogie? Nirgends. Wäre dem so, so bedeutete das allerdings einen Triumph ohnegleichen für die Zellulärpathologie. Ein solcher Zellenparasitismus in demselben Körper existiert aber nicht.

Das sind nicht die revolutionären Ideen, von denen ich in meinem Heidelberger Vortrag sprach, daß etwa die eigenen Körperzellen als Parasiten funktionieren können. Darauf komme ich später zurück. Parasiten sind vielmehr von außen hineingekommene Dinge. Die Ausdehnung des Begriffs auf einen inneren Parasitismus ist unhaltbar, wie überhaupt die heute modifizierte parasitäre Krebstheorie.

Und was wären die Konsequenzen derartiger Anschauungen über die Krebskrankheit als eine konstitutionelle Krankheit in Verquickung mit der Cohnheimschen Theorie?

Das Menschengeschlecht muß diese schreckliche Krankheit ruhig als etwas Gegebenes, Unabwendbares hinnehmen, glücklich die benenati, welche beim Aufbau des Fötus ohne Zellverlagerung weg-, glücklich die, welche im Leben ohne Krebs davonkommen. Ein Zufall läßt sie krebslos ihr Dasein beschließen. Da haben wir wieder den alten Fatalismus, daß der Mensch zur Verhinderung der Krebskrankheit nichts zu tun vermag. Hervorragende Autoritäten vertreten solche Ansichten in spekulativer Ergänzung und Ausbauung ihrer Theorien. Indes, wie Virchow einmal äußert, nichts hat dem Fortschritt der Medizin von jeher mehr geschadet, als die Autoritäten und die Systeme. Gegen eine solche konstitutionelle Auffassung vom Wesen des Karzinoms müssen die rauhe Wirklichkeit und die empirischen Beobachtungen über die Krebskrankheit Einspruch erheben. Ich bekenne mich gegen diese Dogmen als kankrologischer Protestant. Was sagen die Erfahrungen dazu, die wir täglich im praktischen Leben machen. Meint jemand, daß ein Patient von der Gicht geheilt wird, wenn man ihm das befallene Glied amputiert? Von dem Krebs aber wissen wir sicher, daß jemand dauernd geheilt werden kann, wenn zur rechten Zeit der Tumor radikal entfernt wird. Wäre der Krebs eine konstitutionelle Krankheit, warum hebt sich der Allgemeinzustand und kann unter Umständen vollständige Gesundheit wieder eintreten nach der Exstirpation, warum kommen nicht an mehreren Stellen Zellen oder verlagerte Zellgruppen zur karzinomatösen Wucherung, warum sind die multiplen primären Krebse so selten usw.? Diese und andere mit unbefriedigender Antwort gestellten Fragen werden immer und immer wieder den Krebsforscher auffordern, nach der wahren Ursache des Karzinoms weiter zu suchen und prüfen lassen, ob nicht der letzte Reiz zur schrankenlosen Wucherung — ein Parasit ist.

Kapitel II.

Die Entwicklung der parasitären Krebstheorie.

Nicht nur, daß bei der Entwicklung des Krebsproblems zwei widerstreitende Ansichten wellenartig auf und ab sich bewegen, in der Geschichte seiner vieltausendjährigen Dauer spiegeln sich, wie bei anderen großen Problemen auch die jeweiligen Anschauungen der Zeit wieder. Diese Beeinflussung seitens der kulturellen Stadien der verschiedenen Zeitepochen sehen wir so recht wie in der Geschichte der Medizin, so speziell auch in der Geschichte des Krebses. Das Problem reift allmählich heran. Entsprechend den zurzeit herrschenden Anschauungen sehen wir die früheren Ärzte auch über die Krebsentstehung denken. Und was alles hat der ärztliche Scharfsinn darüber gedacht — vielfach auch Unsinn! Heute gewinnt man wieder der Geschichte der Medizin ein erhöhtes Interesse ab, was sich ja auch durch die Gründung einer Gesellschaft für Geschichte der Medizin dokumentiert. Mit Recht. Sie erweist sich als notwendig zum genetischen Verständnis. Welches Gebiet der Wissenschaft es auch sei, es läßt sich besser verstehen, wenn man ihre Entwicklung verfolgt. Überall zuerst unklare, verschwommene, mystische Ideen, ahnende Geistesblitze einzelner Denker, unbeachtet geblieben unter dem Druck der dominierenden herrschenden Meinungen, allmähliches Durchbrechen klarerer Vorstellungen, Stillstand, Bekämpfung, Rückschritt, Wiederaufnahme alter Ideen und dann schließlich das Einsetzen der exakten lichtbringenden, naturwissenschaftlichen Forschungsmethode. Immer derselbe Gang, Alchimie und Chemie, Astrologie und Astronomie, Prähistorie und Historie, präwissenschaftliche und wissenschaftliche Perioden. Es liegt das ganz im Wesen der menschlichen Erkenntnis; sie kann nur etappenmäßig fortschreiten. Wegwerfend könnte man die bisherige Geschichte der Krebsforschung als eine Komödie der Irrungen bezeichnen, und doch ist sie ein ernstes Schauspiel. Da haben wir der Reihe nach die Theorie der

Atra bilis,*) die Lymphtheorie, die humoralpathologische Theorie, die Blastentheorie, die solidarpathologische Theorie, die Bindegewebstheorie, die Embryonaltheorie, die zellulare Theorie, die Thiersche, Cohnheimsche, Hansemannsche, Ribbertsche Theorie und andere — schließlich im Zeitalter der bakteriologischen Ära die Parasitentheorie. Sie repräsentieren im großen die Vorstellungen von der Krebsentstehung im Anschluß an die sich ablösenden Zeitepochen der Medizin. Aber welche Fülle der paradoxesten, widersinnigsten und abenteuerlichsten Ansichten haben in den einzelnen Zeitabschnitten verschiedene Ärzte außerdem über die Krebsgenese ausgesprochen. Da wurde das verstockte Blut verantwortlich gemacht, da beschuldigte Oribacius eine „gärende Substanz“, Paracelsus den Überschuß von Mineralsalzen im Blut, die Kartesianische Schule die saure Lymphe. Sylvius de la Boe nimmt einen Kampf an zwischen einem Alkali und einer Säure, da haben wir die Sekretionstheorie, die Cystentheorie (Hodgkin), die Entzündungstheorie, die Insektentheorie (Schuhmacher), die Hydatidentheorie (Adam), die Schwefelwasserstofftheorie (Crawfort), die Sauerstofftheorie (Whistling), da beschuldigte man die physische Depression, die Nerven, die falsche Ernährung, das viele Fleischessen, das Schweinefleischessen, den Alkohol, das Rauchen, die Traumen, chemische Substanzen, spezifische Gifte, da spielte eine große Rolle die Diathesenlehre, die Heredität usw. Und um von den wunderlichen Ansichten nur einiges zu nennen, Wattmann bezeichnet eine zweckwidrige Lebenskraft als Ursache aller Geschwülste, ja sogar der Archaeus Helmonti mit seinen Haupt- und Unterarchäii, der in den einzelnen Organen seinen Sitz hat und bei Ärger und Schreck irre-

*) Die alten griechischen Ärzte glaubten, der Krebs rühre von der schwarzen Galle her: *ἐκ μελαίνης χολῆς*, vom melancholischen Saft: *μελαγχολικὸς χυμὸς*. Man nahm eine krebsige Diathese an *καρκινώδης διάθεσις*. Hippokrates und seine Schüler kannten überhaupt die einzelnen Formen des Krebses und seinen Verlauf, den krebsigen Tumor *καρκινώδης ὄγκος*, den schmerzhaften *ἐπώδυνος*, ferner den roten oder grauen *ἐρυθρός ἢ τεφρώδης*, unebenen *ἀνώμαλος*, die mit Anämie und Hydrops verbundene Krebskachexie *παρέπεται καχεξία τοῦ ὅλου σώματος*. Die Jauche der Krebsgeschwüre wird als dünne, wässerige oder als blutige und übelriechende Flüssigkeit beschrieben: *λεῶρ λεπτὸς καὶ ὑδατώδης ἢ ὕφαιμος καὶ δυσώδης*. Ebenso werden die Krebsmetastasen an den benachbarten und entfernteren Lymphdrüsen, sowie die Rezidive, *ἀνάμνησις*, erwähnt: *ὥστε κατὰ συμπάθειαν ἐν ταῖς μασχάλαις βουβώνας ἐπανίστασθαι κακοήθεις*. Alles Symptome wie heute. Was den Namen Karzinom anbelangt, so rührt er her von der Ähnlichkeit des Krebses mit dem Tier *εἴρηται δὲ ἀπὸ τοῦ ξίφου καρκίνου*. — Galen sagt vom Cancer: *In mamillis saepe vidimus tumorem forma ac figura cancro animali exquisite consimilem. Nam quemadmodum in isto pedes ex utraque parte sunt corporis ita in hoc morbo. Venae distentuntur ac figuram omnino similem cancro repraesentant.*

geführt, sein Ferment in die falschen Teile schickt, muß für die Erklärung der Krebsursache herhalten. Der Mammakrebs entsteht nach ihm durch den *Archaeus furiosus*!*) Diese Ansichten rufen zum Teil unser Lächeln hervor. Dies gebührt den mystischen Köpfen, die in ganz abenteuerlicher Weise, losgelöst von allem vernünftigen Denken, ihre Ansichten aufstellten. Anders müssen die wissenschaftlichen Theorien bewertet werden, welche befruchtend auf die weitere Erkenntnis gewirkt haben.

Ich habe an der Spitze meiner Vorrede zur Karzinomliteratur das Wort gesetzt: *Tam diu de aetiologia cancri quaeritur*. Das zeigt nur, wie außerordentlich schwierig gerade das Krebsproblem für den Mediziner ist. Ich halte es in der Tat für noch schwieriger als das Problem der Infektionskrankheiten war. Bei diesen lag das seuchenhafte Auftreten und die Ansteckung von Mensch zu Mensch offen und klar zutage. Es forderte bei tiefer Überlegung die Annahme von nicht chemischen Ursachen geradezu heraus. Nach unendlich mühseliger Forschung ist schließlich tatsächlich der Nachweis der Lebewesen als Seuchenerreger gelungen. Das Problem ist gelöst. Anders beim Krebs. Hier liegt das epidemische Vorkommen und die Ansteckung nicht so ausgesprochen auf der Hand. Diese Erkenntnisse müssen erst mühsam errungen werden, ebenso wie dies bei der Tuberkulose der Fall war. Zweifler und Skeptiker stehen von weiterem Vorgehen resigniert ab, nicht so der Kämpfer der Wissenschaft. Aber was ist es eigentlich, das den *tenacem propositi virum* nicht zur Ruhe kommen läßt? Woran klammert er seine Hoffnung, daß er recht hat, in letzter Linie immer wieder an? Es sind die Einschlüsse in den Zellen, darunter ganz auffallende, körperfremde. Die Krebsforschung hat sich schließlich zu einem „**Kampf um die Einschlüsse**“ zugespitzt.

Nichts halte ich für verwerflicher und schädlicher in der Naturforschung, als von hohem Kothurne herab zu erklären, daß etwas nicht sein könne. Dies verrät immer einen gewissen Hochmut, die *docta arrogantia*. Und wie oft ist dieser Hochmut in der Folgezeit schon Lügen gestraft worden. Das für Unmöglichgehaltene — wurde wahr.

Man lese einmal derartige *Vota Virchowiana* in Braatz Gegenüberstellung mit unseren heutigen Erkenntnissen nach. Virchow hat vor 20 Jahren im Abgeordnetenhaus die Professoren der Hygiene für überflüssig erklärt. Wer will sie heute noch missen? Was wäre wohl die Folge gewesen, wenn alle Ärzte im Banne der Autorität die Sätze über die Entstehung des Kindbettfiebers und der Tuber-

*) Modern: *Histosporidium atrox* F.

kulose*) als bare Münze, als unantastbare Wahrheiten hingenommen hätten. Stillstand der Forschung — zum Schaden der Menschheit. Virchow war der Ansicht (vgl. Anmerkung), daß „selbst der Detritus organisierter Gewebe oder zelliger Elemente infektiöse Eigenschaften besitzen kann. In diesem Detritus wurde später der Tuberkelbazillus gefunden. Sollte sich vielleicht auch in dem Detritus der Krebszellen das eigentliche infektiöse Agens verbergen?

Es hat stets Männer gegeben, oft abseits der Zunft stehende, welche Zweifel an den autoritativen Dogmen hegten und selbständig, autochthon weiterdachten, vom Standpunkt des gesunden Menschenverstandes. Der Pater Waßmann, der an die Heilung einer Fraktur im Handumdrehen und Quellumgehen glaubt, mag durch Hansemann abgetan sein, darin stimmen wir überein — nicht abgetan ist die parasitäre Krebstheorie. Ich halte für notwendig, einmal den tieferen Gründen der ablehnenden Haltung der Virchowschen Schule nachzuspüren.

Es ist eine merkwürdige Erscheinung an **Virchow**, dem großen Denker und Reformator der Medizin, bei auffälligen Erscheinungen immer etwas Pathologisches zu wittern. Nach meiner Ansicht dokumentiert sich darin ein übertriebener Skeptizismus, eine Art Überkritik. Hat das die Beschäftigung mit der pathologischen Anatomie zu Wege gebracht, immer durch die pathologische Brille zu sehen. Virchow war bei aller Universalität in erster Linie Pathologe. Jeder bildet sich unwillkürlich seine Anschauungen nach dem ihm geläufigen Kreis von

*) Virchow äußerte sich darüber vor zirka 40 Jahren: Nachdem zuerst Villemin positive Resultate erlangt hatte, indem er Tuberkelsubstanz auf Tiere übertrug und damit die Ansteckungsfähigkeit des Tuberkels erwiesen schien, hat eine Reihe späterer Experimentatoren, insbesondere Cohnheim und Fraenkel dargestellt, daß die Fähigkeit, Tuberkel hervorzurufen, nicht an Tuberkelstoff geknüpft ist, sondern die Inokulation von zerfallenem Eiter, ja die bloße Einbringung von reizenden Körpern, welche chronische Eiterung mit nekrobiotischem Zerfall hervorrufen, genügt, um eine bald örtliche, bald allgemeine Tuberkulose zu erzeugen. Ja, Versuche von Carl Ruge am Meerschweinchen haben gelehrt, daß die Einbringung fremder Körper, z. B. Korkstückchen in die Bauchhöhle, auch dann Tuberkulose hervorbringen kann, wenn weder Eiter noch Käse, sondern nur chronische Entzündung entsteht. Nichtsdestoweniger wird man kaum fehlgehen, wenn man den käsigen Stoffen, mögen sie nun aus Eiter oder aus Tuberkel entstanden sein, eine höhere Fähigkeit, die tuberkulöse Infektion hervorzubringen, zuschreibt. Muß man daher zugestehen, daß selbst der Detritus organisierter Gewebe oder zelliger Teile infektiöse Eigenschaften besitzen kann, so wird man sich der Erwägung nicht verschließen können, daß auch Sekretstoffe, mögen sie nun wie die Samenfäden durch den Untergang der Zellen freigeworden sein oder mögen sie als exkrementielle Stoffe von den noch fortbestehenden Zellen ausgeschieden sein, infektiös werden können.“

Vorstellungen. Der Pathologe hat mit Abnormem zu tun. C'est son métier. Der Ausspruch Virchows von der Entstehung der organischen Wesen: Jeder Fall von Deszendenz im Sinne Darwins, d. h. jede Abweichung vom Typus des elterlichen Organismus stellt einen pathologischen Vorgang dar, kann der moderne Entwicklungsdenker nicht gelten lassen; wir sehen doch allenthalben einen allmählichen Fortschritt zum Besseren, Vollkommeneren. Zur Illustrierung seiner Neigung, Abweichendem einen pathologischen Charakter unterzulegen, greife ich ein Beispiel aus der Anthropologie heraus. Das ist der Neanderthalschädel. Virchow erklärte diesen 1856 aufgefundenen Schädel mit seinen Stirnwülsten, der fliehenden Stirn, niedrigen Höhe usw. als eine pathologische Bildung eines an Arthritis chronica deformans leidenden Individuums. Nun sind aber seitdem eine ganze Reihe derartiger Schädel an verschiedenen Stellen der Erde gefunden worden, die Schädel von Spy, Fraipont und Lohest, Krapina usw., gleichfalls mit niedriger Stirn, sehr starken Überaugenwülsten, welche kaum einen Zweifel darüber lassen, daß diese Schädel einen einheitlichen Typus darstellen einer niederen Menschenrasse, die in der Diluvialzeit lebte. Trotz der neueren gleichartigen Funde hielt Virchow *) in vorgefaßter Meinung an seiner Ansicht fest und auf dem Anthropologenkongreß in Metz, wo die Neanderthalfrage wieder zur Diskussion stand, mußte er sich die Äußerung gefallen lassen: Merkwürdig, daß gerade immer pathologische Schädel gefunden werden. Wer hat recht bei solchen auffälligen Erscheinungen? der, welcher sich an den Einzelfall hält und einseitig ein apodiktives Urteil darüber fällt oder der, welcher abwartet, ob nicht — andere gleichartige Funde gemacht werden? „Ich möchte warnend meine Stimme erheben“, war ein oft wiederkehrendes Wort von ihm — und die spätere Zeit hat doch so oft anders entschieden, seinen Gegnern recht gegeben, besonders auf parasitärem Gebiet. Niemand von uns wird an den alten von ihm begründeten Fundamenten der Morphologie — dieser Boden steht fest gefügt — rütteln wollen.

Die alte Virchowsche Lehre, daß alles, was in der menschlichen Pathologie geschieht, zustande kommt durch die Wechselwirkung von Reiz und Reizbarkeit, besteht nach wie vor zu Recht. Aber der ursprüngliche Begriff des **Reizes** hat sich im Laufe der Zeit wesentlich

*) Prof. E. Fischer in seinem Artikel: Der Neanderthalmensch nach neueren Forschungen (vergl. Medizinische Klinik 1907, Nr. 37) spricht neuerdings bei dieser Gelegenheit geradezu von der „schädlichen Autorität Virchows“. „Seine Autorität war groß genug, daß die wissenschaftliche Welt fast 50 Jahre lang den kostbaren Fund trotz des Widerspruchs Einzelner ignorierte. Neue ähnliche Funde vermochten nicht Virchows Ansicht und die Ruhe der ihn verehrenden Schule zu erschüttern.“

verändert. Wie immer in der Wissenschaft wird das zuerst mehr allgemein Aufgefaßte allmählich spezieller und genauer. Das Ding was reizt, ist sehr verschiedener Natur. Unter die Reize hat sich auch der parasitäre Reiz eingegliedert. Hierbei haben wir es mit sichtbaren konkreten Dingen zu tun. Was soll das heißen, wenn man von *ens morbi*, fermentativen Reizen usw. bei den ansteckenden Krankheiten spricht? Das sind doch sekundäre Faktoren. Ohne die Existenz dieses oder jenes Parasiten würde es doch einfach diese oder jene Krankheit in der Welt nicht geben. Wie dieselben mit Ausscheidung chemischer und fermentativer Substanzen auf die reizbaren Gewebe einwirken, das kommt doch erst in zweiter Linie in Betracht. Es hat verhältnismäßig lange gedauert, ehe man die bei den einzelnen Infektionskrankheiten gefundenen Mikroorganismen als die alleinige Ursache und die Spezifität derselben anerkannt hat. Auch bei einzelnen Tumoren entpuppten sich die alten Reizbegriffe als tumorbildende Parasiten bei den Granulationsgeschwülsten. Reinkulturen und experimentelle Wiedererzeugung derselben Krankheit ließen keinen Zweifel mehr übrig. Bei den wirklichen Neoplasmen scheint aber die Idee, die Reize auch als Parasiten aufzuhellen, zu versagen. Was tritt hier hindernd in den Weg? Nach meiner Ansicht zeigt sich auch hier bei der Virchowschen Schule der Fehler des Meisters, vor lauter Überkritik und der pathologischen Bewertung des Gesehenen die Sache als abgetan zu betrachten und nicht weiter zu verfolgen. Die Dogmen des großen Meisters, die Vorstellungen von den Zellreizen und der zellulären Omnipotenz leben in seinen Schülern fort, noch so gewaltig, daß man der Zelle mehr zutraut als einem *Contagium vivum*. Die pathologische Brille ist noch nicht abgesetzt. Man ergeht sich in denselben Ausdrücken, den althergebrachten Leitsätzen, und doch sind die medizinischen Anschauungen längst andere geworden, mehr ätiologisch, statt morphologisch. Es werden Einwände erhoben, bis es nicht mehr möglich ist und man schließlich darauf rekurriert, — das hat Virchow auch gesehen. Gesehen hat dieser ausgezeichnete Beobachter freilich vieles, auch richtig beschrieben — aber nicht richtig gedeutet. Er hat auch von endogener Zellbildung gesprochen. Gesehen hat er unzweifelhaft auch die Physaliden in den Tumoren; er hat sie als Einschlüsse beschrieben. Sollen wir uns aber bei seiner und seiner Schüler Degenerationsdeutung ein für allemal beruhigen?

Die Naturbeobachtung bleibt immer dieselbe, aber die Deutung derselben ist subjektiver Natur; es sind nur Ansichten der jeweiligen Forscher. Der Krebs des Hippokrates war nicht anders wie heute; die Physaliden sind nicht anders heute, wie Virchow sie gesehen. Aber

ihre Genese ist anders, auch die endogene Zellbildung anders zu erklären.

Wie ist es denn mit den anderen Einschlüssen geworden? Die **Geschichte der Zelleinschlüsse** ist interessant. Es fragt sich, auf welche Weise die wahre Natur derselben als Parasiten schließlich bewiesen worden ist. Können wir daraus vielleicht Fingerzeige entnehmen, auch die Inklusa in den Tumorzellen klipp und klar zu stellen, neues Leben aus den vermeintlichen Ruinen erwachen zu lassen? Es ist höchst merkwürdig, daß in der Pflanzenpathologie, wo man es so viel mit Zelleinschlüssen zu tun hat, vergleichsweise die Einschlüsse nicht so beanstandet worden sind. Man hat frühzeitig sie als Parasiten anerkannt. Anders in der Tier- und Menschenpathologie. Da ist zunächst die Geschichte der **Coccidien** sehr lehrreich. 1843 wurden sie von Nasse in der Leber und im Darm von Kaninchen als knorpelzellen-ähnliche Gebilde gedeutet; Handfield hielt sie für Leberparenchymzellen, Leukart erklärte sie für pathologische Gewebselemente, Kaufmann für Bildungen des Wirtsorganismus, Vulpian für abnorme Entwicklungsformen von Kernen der Leberzellen. Man kannte keinen Unterschied der Coccidienzelle mit einer Gewebszelle. Erst als man das Augenmerk auf das massenhafte Vorkommen im Darm des Lithobius, in Darm und Leber des Kaninchens richtete, sowie auf die Sporenformen, kam man der Deutung als einzellige fremde Organismen näher. Und wie so manchmal ein einziger Punkt zur richtigen Erklärung verhilft, so erschütterte zuerst die gesetzmäßige Zahl und Form der Sporoblasten die früher vertretene Ansicht, daß die Coccidien Degenerationsprodukte zelliger Körperchen seien. Kaufmann beobachtete im Jahre 1848 den Zerfall des Sporenhalts in vier ovale Teile. Lieberkühn, Stieda, Leukart, L. Pfeiffer u. a. brachten dann weitere Erkenntnis durch Beobachtungen über den Gang des Entwicklungszyklus, bis durch die Arbeiten von Siedlecki und Schaudinn der komplizierte Verlauf der Schizogenie und Sporogenie definitiv klar gelegt wurde. Schon an diesem Beispiel sehen wir, daß die Erforschung des Entwicklungsformenkreises und der Sporenbildung zu einer richtigen Erkenntnis führte.

Ähnlich ist die Geschichte der **Gregarinen**. Auch diese haben die verschiedenartigste Deutung erfahren. Sie wurden bereits 1787 von Cavolini im Darm eines Krebses (*Cancer depressus*) gefunden und später von L. Dufour (1828) bei einer großen Zahl von Insekten. Er gab ihnen den noch heute gebräuchlichen Namen. Er hielt sie für Eingeweidewürmer. Gegen die Ansicht von der selbständigen tierischen Natur dieser Zellen wurde heftige Opposition gemacht. Von Stein und eine Reihe von Forschern beschäftigte sich darauf mit dem Entwick-

zyklus, den Navicellen, der Enzystierung usw. Aber was auch hier wieder schließlich Aufklärung herbeiführte, war die Erforschung der Sporulation. Besonders Aimé Schneider und Bütschli förderten die Aufklärung. Bütschli beobachtete die Copulation und die Entwicklung der Sporen in der Mehlkäferlarve. Er sah die ganz jungen Gregarinen an den Epithelzellen künstlich infizierter Insekten haften. Licht brachte auch hier die Beobachtung der eigentümlichen Beweglichkeit der Gregarinenzelle, die in einer plötzlichen ruckweisen Zusammenziehung und dem in einem allmählich vor sich gehenden Vorwärtsschieben besteht usw.

Und wie ist es weiter den **Malariaparasiten** ergangen? Kurz, auch sie sind zuerst verkannt und von pathologischen Anatomen als allerehand Degenerationsprodukte behandelt worden. Seit der ersten Beobachtung Laverans 1880 in dem Blute des Menschen von Malaria-kranken hat es Jahre gedauert, ehe sie ihr Bürgerrecht unter den protozoischen Lebewesen erlangten. Es sei daran erinnert, daß sie eine Zeitlang als einfache Veränderungen der Blutkörperchen betrachtet wurden. Hier haben die Beobachtungen am Lebenden, die vergleichende Beobachtung ähnlicher Gebilde bei Vögeln und Amphibien, die Kernfärbung, das Verfolgen der verschiedenen Entwicklungsphasen, der Schizogenie und Sporogenie usw. schließlich Licht gebracht. Zwar sind von den angeführten Mikroorganismen niemals Reinkulturen gelungen, aber als ein sehr bemerkenswerter Punkt bei der Feststellung des Malariaparasiten muß der gelten, daß eine Fortzucht, Weiterzucht in einem anderen Tierkörper, im Mückenkörper, gelang und dadurch weitere Stadien des Zyklus bekannt wurden. Und ähnlich ist es auch den anderen Klassen der Sporozoen in der Deutung ergangen, den Myxo- und Mikrosporidien, den Sarkosporidien. Auch letztere sind für pathologische Umwandlungen der Muskelsubstanz, für Jugendzustände von Cysticerken usw. erklärt worden.

Es gibt jedoch keine Krankheit, bei der sich der Kampf um die Deutung der Zelleinschlüsse so heftig entsponnen und das allgemeine medizinische Interesse so sehr in Anspruch genommen worden ist, wie beim **Krebs**. Das nimmt nicht Wunder. Handelt es sich dabei doch um eine der unheimlichsten und gefürchtetsten Krankheiten des Menschengeschlechts, fürchterlicher wie König Eduard mit Recht sagt, als die Tuberkulose.

Die **Geschichte der Karzinomeinschlüsse** reicht weit zurück. Schon Vogel und Lebert sind dieselben aufgefallen. Genauer hat zuerst Virchow Ende der vierziger Jahre eine Anzahl Zelleinschlüsse beschrieben, von denen er die prägnantesten als Physaliden bezeichnete, höhlen-

artige Krebszellen, die in ihrem Innern andere Tochterelemente enthalten. In dem ersten Band seines Archivs 1847 findet sich eine Abhandlung Virchows: „Zur Entwicklungsgeschichte des Krebses nebst Bemerkungen über die Fettbildung im tierischen Körper und pathologische Resorption.“ Virchow zeigt, daß die Physaliden sicher keine Fettkügelchen oder Öltropfen, wie Vogel und Lebert annahmen, sein könnten; nach seiner Ansicht seien es vielmehr eigentümlich degenerierte Kerne, die aufgequollen bezüglich gebläht wären; das vielfach im Innern dieser geblähten Kerne sichtbare helle Kügelchen sei das gut erhaltene Kernkörperchen. Auch in seiner Diagnose der bösartigen Geschwülste (1847) vertrat demgegenüber die Ansicht, daß diese Dinge Vakuolen seien, die sich während der Untersuchung im Wasser, der Zusatzflüssigkeit zum mikroskopischen Objekte, gefüllt haben. Darauf bespricht Virchow in einer weiteren Publikation: „Über endogene Zellbildung beim Krebs“, Bd. 3, noch einmal diese Einschlüsse. Er räumt ein, daß es nicht allemal ein Kern zu sein braucht, der aufquellte, sondern daß die Degeneration auch vom Zellprotoplasma ausgehen könnte. Er sagt: In einer großen Zelle mit granuliertem Inhalt wird eine Portion des letzteren, vielleicht von einem untergehenden Kerne aus, gleichmäßig und wasserhell. Diese Portion zeigt von Anfang an eine scharfe, ziemlich derbe Wand, welche sich sehr bald durch Anlagerung neuer Massen verdickt, doppelt konturiert und vollkommen knorplig wird. Während nun gleichzeitig der Umfang und die Kontur des Hohlraumes zunehmen, wird der Rest der alten Zellen homogen und verschwindet häufig.“ Diese Vorstellung, daß es sich hierbei um degenerative Vorgänge, um eine Art Vakuolenbildung handelte, war bei der Autorität Virchows auf onkologischem Gebiete in den sechziger und siebziger Jahren die vorherrschende. Vermutungen, daß es sich bei den Einschlüssen um Fremdlinge handeln könne, wurden damals ernsthaft nicht geäußert.

Meine Studienzeit fällt in die siebziger Jahre des vorigen Jahrhunderts. Das **Interesse für die Krebsforschung** wurde schon als Student bei mir angeregt durch das Vorkommen mehrerer Krebserkrankungen in meiner Vaterstadt, deren trauriger und langwieriger Verlauf einen unauslöschlichen Eindruck auf mich machte. Durch die dort praktizierenden Ärzte hatte ich Gelegenheit, die Fälle mit zu beobachten. Ich bemühte mich um die mikroskopische Feststellung. Darunter war auch ein offener Gesichtskrebs bei einem Gärtner, der die ganze linke Backe befallen hatte und einen geradezu gräßlichen Anblick darbot. Er ging frei damit herum; da sich jedoch verschiedene Personen davor entsetzten, wurde ihm schließlich im öffentlichen Interesse aufgegeben, das ausgedehnte Geschwür zu verbinden.

Um mehr Übung in der mikroskopischen Diagnose der Geschwülste zu erhalten, kam auf mein Betreiben in der Langenbeckschen Klinik mit einigen Studiengenossen ein mikroskopisch-onkologischer Kursus zustande. Derselbe wurde von dem damaligen Assistenten, Wegener, abgehalten, der vorher Assistent bei Virchow war. Als Kursuslokal diente damals das primitive Auditorium im Hintergebäude, noch primitiver fast waren die altehrwürdigen, zur Verfügung gestellten Mikroskope. Aber der Kursus war sehr instruktiv. Ein reiches onkologisches Material war stets vorhanden. Es wurden auch damals mehrfach die Physaliden konstatiert, aber sie wurden als Vakuolen, als Produkte der Degeneration abgetan. Wegener vertrat übrigens den Standpunkt, daß die Krebszellen aus Epithelien hervorgingen. Hier konnte er es ja frei bekennen, da er nicht mehr im pathologischen Institut war. Auch in Wien, wohin ich mich nach Ende meiner Studien begab, hatte ich Gelegenheit, den Geschwülsten weiter mein Interesse zuzuwenden. Billroths besondere Vorliebe für die Onkologie ist bekannt. Hierher nach Wien strömte aus fast ganz Österreich ein außerordentlich reiches Material zusammen. Ich hatte Gelegenheit, auch an seinen Privatoperationen teilzunehmen. Die Geschwülste waren ein Lieblingsthema in seinen Vorlesungen. Bekanntlich neigte er zu einer mehr konstitutionellen Auffassung für die Genese der Geschwülste. Aber ich erinnere mich nicht, damals aus seinem Munde eine Andeutung vernommen zu haben, daß der Krebs auch parasitär sein könne, oder — daß er an Häufigkeit zunehme.

Erst in den achtziger Jahren mit dem Einsetzen der Kochschen Entdeckungen bei den Infektionskrankheiten und dem Auffinden spezifischer Erreger bei den Granulationsgeschwülsten tauchten **parasitäre** Gedanken auch bei der **Krebsentstehung** auf. Meines Wissens hat zuerst L. Pfeiffer 1886 in Verbindung mit seinen Protozoenforschungen auf den Zusammenhang der cystenartigen Vorkommnisse von Karzinomeinschlüssen im Epithelgewebe, die er mit der Vermehrung von Parasiten in Beziehung brachte, in einer Sitzung des allgemeinen ärztlichen Vereins für Thüringen aufmerksam gemacht. In der Literatur heißt es gewöhnlich, daß Albarran und Mallassez in Frankreich (1889) und Thoma in Rußland (1889) die ersten Beschreibungen geliefert hätten. Das ist nicht richtig. L. Pfeiffer gebührt die Priorität. Es lag ja auch ganz in seiner Denkweise. Er beobachtete an zwei melanotischen Krebsen innerhalb der Epithelzellen Gebilde, welche amöboide Bewegungen ausführten mit Verschiebung des Kerns, und deutete sie als protozoenartige Gebilde. Zu dieser Zeit machten auch eine Reihe von Autoren den Versuch, durch Züchtung auf festen Nährböden den Er-

reger festzustellen. Großes Aufsehen erregte die Entdeckung des Scheuerlenschen Krebsbazillus aus dem Krebssaft im Jahre 1887. Er rief sogar Prioritätsstreitigkeiten hervor. Als Nebenbuhler traten auf Schill, ferner Rappin usw. Aber schon nach kurzer Zeit wurde der Scheuerlensche Krebsbazillus entlarvt als ein saprophytischer Parasit, ohne jegliches spezifisches Vermögen, Epithelwucherungen hervorzubringen. Er fiel dem Gelächter anheim. Da stiegen die Aktien wieder für die Protozoen, besonders für die Gregarinen und Coccidien, welche man als Epithelschmarotzer inzwischen kennen gelernt hatte. Es erschienen in der Folgezeit eine Reihe von Publikationen, welche auf die Einschlüsse in Karzinomen und Sarkomen hinwiesen. Genannt mögen vor allen sein hier Steinhaus, Soudakewitsch, Podwyssozki und Sawtchenko, Korotneff, Foa, Ruffer usw. Ich gehe hier nicht näher darauf ein, ich verweise auf meine „Karzinomliteratur“. Die Anhänger der parasitären Theorie verfolgten in ihrer Auffassung, daß es sich bei den Einschlüssen um Parasiten handle, im allgemeinen zwei Ziele. Sie studierten eingehend die durch das Coccidium oviforme gesetzten Veränderungen und epithelialen Wucherungen, um die verschiedenen Entwicklungsstadien des Parasiten herauszufinden; es sollten diese Arbeiten beweisen, welche Formen bei dem Parasitismus der Coccidien vorkommen. Die andere Gruppe veröffentlichte Beschreibungen fremdartig aussehender Gebilde in den gefärbten Schnitten gehärteter Tumoren und war bestrebt, an dem morphologischen und tinktoriellen Verhalten dieser Formen, aus ihrer Ähnlichkeit mit den in den Wucherungen der Kaninchenleber gefundenen Coccidien ihre parasitäre Natur zu beweisen oder doch wahrscheinlich zu machen. Bei diesen Studien wurden die verschiedenartigsten Formen und Gebilde als Parasiten angesehen, namentlich Sporenformen und Sichelformen, ohne daß jedoch eine Einigung herbeigeführt werden konnte, was denn nun eigentlich als Zyklus des Parasiten anzusprechen sei oder welche systematische Stellung er im System einnähme. Ein Krebserreger nach dem andern wurde abgetan. Alle diese Befunde wurden von der Gegenpartei, namentlich den pathologischen Anatomen, zurückgewiesen, und für Degenerationsprodukte des Zellprotoplasmas, des Kerns und der Kernkörperchen erklärt. Man suchte deshalb möglichst zahlreiche Übergangsbilder von den unzweifelhaften Gewebskernen zu den fremdartigen Formen beizubringen, indem man die verschiedenartigsten Erklärungen abgab, bald sollten es Vakuolen sein, bald verdaute Leukozyten, bald Blutkörperchen, bald degenerierte Kerne, bald pathologische Mitosen, bald versprengte Chromosomen, bald verhornte Zellsubstanz, hyaline, colloide, mucinoese Veränderungen usw.

Alles dies — pro und contra — wurde geschlossen aus totem Material, klang auch plausibel, aber der Beweis, daß nicht dennoch Parasiten in den Zellen sein können, wurde nicht erbracht. Auch wurden nicht alle Formationen erklärt. Es blieben merkwürdige Formen erklärungsbedürftig. Mein schon während der Studentenzeit angefachtes onkologisches Interesse erhielt in der **Praxis** neue Nahrung und Förderung. Ich ließ mich Ende der siebziger Jahre des vorigen Jahrhunderts in meiner Vaterstadt als Arzt nieder. Seitdem habe ich unausgesetzt dem Krebs- und überhaupt dem Geschwulstproblem ätiologisch meine Aufmerksamkeit zugewendet. Ich sagte vorher, daß im Laufe der Zeiten die Anschauungen über die Krebsentstehung je nach den verschiedenen aufeinanderfolgenden Epochen der Medizin beeinflußt worden sind und daß sich im Einklang mit denselben die allmähliche Entwicklung des Problems daran genetisch verfolgen läßt, dies erleichtert sicherlich das Verständnis. Ich bevorzuge die genetische Darstellung, und so will auch ich im folgenden darstellen, wie mein Ideengang über die Krebsursache im Anschluß an die Vorgänge der Karzinomforschung in den letzten Dezennien allmählich herangereift ist und seine jetzige Gestalt gewonnen hat. Mein onkologisches Spezialinteresse wurde bald in der Praxis bekannt und ich hatte mehrfach Gelegenheit, mich nach dieser Richtung operativ zu betätigen. Eine Reihe von geglückten Exstirpationen gutartiger Tumoren, wie Grützbeutel, Lipomen usw. förderten die Neigung, auch maligne operieren zu lassen, so daß ich in den Ruf kam, ein Arzt „für Gewächse“ zu sein. Und als ich sogar einer Frau mit Nasenkrebs durch Transplantation der Stirnhaut eine neue Nase machte und der Krebs nicht wiederkehrte, floß mir von weit und breit ein größeres Geschwulstmaterial zu.

Ich war im Anfang meiner Praxis noch ein echter Virchowianer, wurde aber bald ein — Kochianer. Der Kreisphysikus an meinem Orte, Dr. Winkler, war früher Kreisphysikus in Wollstein, als Koch Kreiswundarzt in Rakwitz war und — einer seiner größten Verehrer. Denn er wußte, unter welchen Mühsalen der Praxis und mit welchem unglaublichen Fleiße dieser als self-made bacteriologist jene wunderbar exakten Untersuchungen bei Milzbrand und den Wundkrankheiten gemacht hatte — procul institutis universitatis. Das regte meinen Eifer mächtig an. Er kannte im allgemeinen die bakteriologischen Untersuchungsmethoden; ich machte mir durch weitere Übungen und Studien dieselben zu eigen und richtete mir selbst ein bakteriologisches Laboratorium ein. Ich wurde Kreiswundarzt des Kreises.

In dem langgestreckten, der Einschleppung von Epidemien ausgesetzten Kreise L. waren die **akuten Exantheme** ein häufiges Vor-

kommnis. Es lag nahe, bei diesen Krankheiten, deren Ursache noch unbekannt war, nach den **Erregern** zu forschen. Genau den Kochschen Regeln gemäß wurden Versuche angestellt, die hypothetischen Mikroorganismen zu züchten. Masern, Scharlach, Röteln, Pockenlymphe usw. wurden in Angriff genommen. Ein Ausbruch der Klauen- und Maulseuche auf einem Rittergut forderte auf, auch diese in den Kreis der Untersuchungen zu ziehen. Dem Zuge der Zeit entsprechend wurde auf Bazillen gefahndet. Es wurde auch aus dem Blaseninhalt ein Bazillus in Reinkulturen gezüchtet, der anscheinend immer wiederkehrte. Auf eine Mitteilung an Koch kam die Antwort: Auf Spezifität prüfen, Reinkulturen einspritzen und dieselbe Krankheit wieder erzeugen. Aber es zeigte sich bald, daß der gezüchtete Bazillus bei empfänglichen Tieren — keine Aphthenseuche zu erzeugen imstande war. Auch ein bei Masern gezüchteter Bazillus erwies sich nicht als spezifisch, desgleichen nicht ein aus der Lymphe gewonnener anscheinend wiederkehrender Kokkus. Es war schon damals mein Bestreben, — ein Verfahren, das jetzt zum Durchbruch gekommen ist, — Versuchstiere auszukunden, auf welche die akuten Exantheme übertragbar wären. Daher meine Arbeiten: „Über Masern bei Tieren“, „Über Scharlach bei Tieren“. A. Geißler sagt in seiner Publikation: „Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Übertragbarkeit von Masern“: Das Verdienst, zuerst experimentell durch Übertragung von menschlichem Virus auf Tiere gearbeitet zu haben, gebührt B. Es gelingt nicht, bei kleineren Versuchstieren die volle Krankheit und die Exantheme zu erzeugen; jedoch ist es möglich, Abortivformen hervorzubringen, Katarrhe auf den ersten Atmungswegen mit febrilen Erscheinungen. Auch bei Scharlach sind solche Abortivformen zu erzeugen usw. Es empfiehlt sich, derartige Versuche fortzusetzen, um Experimentaltiere zu Versuchszwecken zu haben. Mein damaliger Vorschlag, die Konjunktivaltasche und das Auge zur Weiterzüchtung zu benutzen, hat später weitere Wurzel gefaßt. Auch war ich bemüht, von den starren Vorschriften der künstlichen Nährböden mehr abzugehen und mehr den natürlichen Verhältnissen entsprechende Nährböden anzuwenden. So versuchte ich auch eepitheliale Nährböden. Die negativen Erfolge der Züchtungen und die Nichtspezifität der erhaltenen Spaltpilze brachten mir bald die Erkenntnis, daß es sich bei den akuten Exanthenen um eine andere Klasse von Parasiten handeln müsse.

Es war damals schon von **Protozoen** die Rede. L. Pfeiffer hatte die Aufmerksamkeit darauf gelenkt und ein reiches Analogiematerial bei Pflanzen und Tieren in seinen diesbezüglichen Schriften aufgeführt. Unter diesen Anschauungen wandte ich mich wieder den akuten Exan-

themen zu. Ich ging zunächst an die **Aphthenseuche** heran, weil ich der Ansicht war, daß das Vorkommen derselben auch bei kleinen Tieren, wie Ferkeln, ein besseres Untersuchungs- und Laboratoriumsobjekt darstelle. Ich war der Meinung, daß diese Krankheit ein Analogon der akuten Hautausschläge sei, und daß ein Auffinden der Erreger Aufschluß geben müsse über die Erreger der akuten Exantheme beim Menschen. Als sehr schwierig und mißlich erwies es sich bald, aus dem Kuhstall einwandfreies Blasen- und Blutmaterial zu gewinnen. Ich kam daher auf die sehr praktische und später nachgeahmte Idee, kleinere Tiere für das Laboratorium zu infizieren, was ja bei dieser Krankheit durch Bewischen des Maules mit krankem Geifer sehr leicht möglich ist. Das erleichtert in hohem Maße die Entnahme des Untersuchungsmaterials. Unwillkürlich trat ich hierbei auch der Frage der Impfung näher. In der Regel wurde bislang der schnelleren Durchseuchung der Stalltiere halber durch Bewischen des Maules gesunder Tiere mit Geifer von kranken Tieren eine sogenannte Impfung vollzogen. Ich regte eine moderne Schutzimpfung an und sprach den Gedanken aus, daß eine Schutzimpfung auch möglich sein müsse, ohne den betreffenden Erreger zu kennen. Ich veröffentlichte mehrere darauf bezügliche Arbeiten in der Berliner Tierärztlichen Wochenschrift: Zur Schutzimpfung bei Klauen- und Maulseuche 1892. Experimentelle Übertragungen der Klauen- und Maulseuche auf Schafe 1896. Der Streptococcus involutus und der Erreger der Klauen- und Maulseuche 1896. Über Schnellimmunisierung bei Klauen- und Maulseuche 1898.

Besonders aber wandte ich mich den Untersuchungen von Blut- und Blasenlymphe bei Klauen- und Maulseuche zu und zwar im Thermostaten. Ich ging von der Vorstellung aus, daß der Erreger unbedingt im Blute vorhanden sein müßte, wenigstens zu einer gewissen Periode. Daneben wurden Kontrolluntersuchungen bei den akuten Ausschlagskrankheiten vorgenommen. Bei diesen wiederholten Studien konnte nicht entgehen die Beobachtung jener kleinen protoplasmatischen, von hellem Hof umgebenen, orts- und gestaltverändernden, im Blut geißeltragenden Körperchen, sowie der runden, verschieden großen, zum Teil maulbeerartigen Einschlüsse in den Epithelzellen. Aber es war damals kein Vers daraus zu machen. Ein Entwicklungszyklus durch Kulturen ließ sich nicht feststellen. Die abwechselnd von neuem erfolgte Beobachtung im Thermostaten und hängenden Tropfen ungefärbt oder leichttingiert bei künstlichem Licht, forderte jedoch immer wieder den Gedanken heraus, daß hier keine Derivate von Körperzellen usw. vorliegen, sondern daß man es hier mit körperfremden Gebilden zu tun haben müsse. Diese ähnlichen Befunde bei den akuten Exanthemen, die im

Einklang mit diesen Studien vorgenommenen Untersuchungen des Krebs-saftes und das Auffinden ähnlicher Einschlüsse in den epithelialen Krebszellen, ließen bei mir schon damals den Gedanken aufkommen, daß bei den Exanthemen und dem Krebs wohl eine gemeinsame Gruppe von Erregern zu grunde liegen müsse, und zwar eine solche, deren Vorliebe zur Ansiedlung — das Epithel ist.

Neuerdings haben Borrel und Bosc derartige **Beziehungen zwischen akuten Exanthemen und Krebs** ausgesprochen. Borrel spricht von Les épithélioses und Bosc von Les maladies bryocytiques. Sie streiten sich um die Priorität dieser Idee. Dieselbe muß ich vielmehr für mich in Anspruch nehmen. Man sieht schon aus der Genese meines geschilderten Gedankenganges, wie ich zu dieser Auffassung gekommen bin. Aber mehr noch beweist dies die bereits im Jahre 1893 im „Zentralblatt für Bakteriologie“ erschienene Publikation: „Der Erreger der Klauen- und Maulseuche nebst Bemerkungen über die akuten Exantheme beim Menschen.“ Schon der Titel besagt, wie ich über die verwandten Beziehungen dieser Krankheiten damals dachte. Bosc und Borrels Veröffentlichungen datieren erst aus dem Anfang dieses Jahrhunderts.

Aus dieser meiner Arbeit geht hervor, daß ich mit der bazillären Ansicht bei diesen Krankheiten ganz gebrochen hatte. Ich bemerke hierbei, Siegel war damals, Anfang der neunziger Jahre, bei der Klauen- und Maulseuche noch ganz bazillär gestimmt. Krankheitsfälle von bösartiger Mundseuche der Menschen in Britz hatten ihn veranlaßt, sich mit der Aphthenseuche zu beschäftigen. Er proklamierte einen Bazillus als den betreffenden Erreger und vertrat die Meinung, daß die Maulseuche der Tiere eine abgeschwächte Form der Mundseuche des Menschen sei. Daß diese zum Teil sehr bösartigen Britzer Fälle aber mit der Tieraphthenseuche in Beziehung stehen sollten, war mir schon damals sehr zweifelhaft. Denn die auch von mir vereinzelt beobachteten Fälle von Übertragungen der Aphthenseuche auf Menschen, auch die in der Literatur durch den Genuß ungekochter Milch aphthenseuchekranker Rinder erzielten Autoinfektionen bei Experimentatoren, waren durchschnittlich gutartiger Natur. Die späteren Beobachtungen haben dies bestätigt. Zweifellos neigt der menschliche Körper nur wenig zu dieser Zoonose. Die zu gewisser Zeit in dem Blut und in dem Blaseninhalt von aphthenseuchekranken Tieren im Thermostaten beobachteten Gebilde mit deutlich amöboider Bewegung erweckten in mir den Eindruck von **Amöben**. Diese amöboide Gestaltveränderung wurde von mir damals als Kriterium ihrer Zugehörigkeit zur Klasse der Amöben angenommen. Ich sprach von Epithelamöben und Haemamöben. Reischauer bezieht sich auf meine damaligen Studien in seiner Arbeit über die Geflügelpocke.

Damals schon hatte ich meine ganz besondere Aufmerksamkeit darauf gerichtet, zu welcher Zeit, in welchem Stadium die in Rede stehenden Gebilde im Blute kreisten; denn daß dieselben nur durch den Blutstrom nach Haut und Schleimhäuten gelangen konnten, war für mich eine logische Forderung.*) Heute ist durch die neueren Siegelschen Protozoenforschungen gerade dieser Punkt in den Vordergrund des Interesses getreten. Man spricht vom Kreisen der Erreger im Blute. Ich habe wiederholt in frisch entnommenen Blutstropfen solche Beobachtungen gemacht. Meine bei verschiedenen der in Betracht kommenden Krankheiten vergleichend vorgenommenen Blutuntersuchungen zeigten mir, daß diese Gebilde nur zu einer gewissen Zeit im Blute wahrzunehmen seien, nach dem Ausbruch der Exantheme nicht mehr. Dies konstatierte ich bei aphthenseucheinfizierten Ferkeln, bei Masern usw.

Ich verwarf die landläufige Ansicht, daß die Exantheme Blutmykosen sind, daß die Erreger schon im Krankheitsbeginn im Blute zirkulierten usw. Wie ich mir den Verlauf z. B. bei **Masern** vorstellte, davon gibt folgende Schilderung Zeugnis (cf. o. c. Schr. von 1893): „Die Masernkeime setzen sich zuerst auf der Schleimhaut der Nase und der Mundhöhle fest. Ihr Wuchern auf der Nasenschleimhaut verursacht Reizung und vermehrte Sekretion, daher der vorangehende Schnupfen und das Niesen. Es wird hierdurch die Tatsache erklärlich, daß die Krankheit erfahrungsgemäß schon vor Ausbruch des Ausschlags ansteckend ist. Ihr weiteres Vordringen auf der Schleimhaut nach den Stirnhöhlen, durch den Ductus naso-lacrymalis bis in die Augen erklärt den Stirnschmerz, die Augenröte, die Lichtscheu. Die Ausdehnung nach unten auf der Schleimhaut der oberen Luftwege ruft Hustenreiz und vermehrte Absonderung hervor. Beim Eindringen der Parasiten in die Epithelien und tieferen Schichten entstehen Gefäßläsionen, daher die nicht selten beobachteten Nasenblutungen im Beginn der Masern. Weiterhin gelangen die Mikroben in die Lymph- und Blutbahnen, sie werden weiter getragen, verstopfen embolisch die Hautkapillaren und verursachen in bestimmten Gefäßbezirken hyperämische Schwellung, daher das Gaumenexanthem im Prodromalstadium und dann später die Masernflecke auf der äußeren Haut. Bei zu starkem Druck und Überfüllung der Hautkapillaren können Zerreißen entstehen (hämorrhagische Masern). Ob kleine oder große Flecke, ob mehr abgegrenzte oder konfluierende Flecke aufblühen, richtet sich nach dem

*) Experimentell ist auch die Aphthenseuche mit Blut von Tieren, die 12 bis 48 Stunden vorher infiziert sind und febris incipiens zeigen, auf Kälber übertragbar. (Loeffler.)

Lumen der Gefäße, die in der Zirkulation behindert werden und nach individuellen anatomischen Verhältnissen der Gefäßanordnung. Nach meiner Theorie wird auch die charakteristische Reihenfolge der Eruption verständlich. Da die Nase, der Mund und die oberen Luftwege der Schauplatz der ersten Ansiedlung und Wucherung der Parasiten sind, werden auch die nächstliegenden Gefäßbezirke zuerst betroffen; daher nach der Regel die ersten Flecke auf dem Nasenrücken, den Schläfen, überhaupt im Gesicht. Dann folgen der Hals, Rumpf, die oberen und unteren Extremitäten. Wie weit bei der Genese der Flecke auch Stoffwechselprodukte der Mikroben mit im Spiele sind, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Mit dem Eindringen derselben ins Blut entsteht Fieberfrost; das Fieber sinkt, sobald das zirkulierende Blut frei von Mikroben ist. Die Ursache des Ablassens des Exanthems ist vorläufig ein Rätsel, vielleicht tritt ein Zerfall der Parasiten ein und zwar in einer bestimmten Zeit, denn das Exanthem blaßt in der Reihenfolge ab, wie es entstanden ist. Die Abschuppung, das Absterben der Epidermis, muß auf Rechnung der gestörten Blutzirkulation gesetzt werden. Während mit der Entfieberung die Parasiten aus dem Blute verschwinden, fristen sie auf den Schleimhäuten noch eine Zeitlang ihr Dasein, um dann allmählich aus dem befallenen Körper ganz ausgeschieden zu werden.“ — Ähnlich der Vorgang bei den anderen akuten Exanthemen, lokale Ansiedlung und Verallgemeinerung durch den Blutstrom. Auch zog ich schon damals den Schluß, daß die Parasiten der Masern verhältnismäßig größer sein müßten, als bei dem Scharlach, wo noch kleinere Gefäßlumina verstopft werden. Ist das, was bei den Ausschlagskrankheiten akut vorgeht, bei der Karzinose vielleicht nur ein ähnlicher chronischer Prozeß, hervorgerufen durch ähnliche Parasiten?

Diese Frage drängte sich mir nunmehr in der Folgezeit auf. Welcher Natur sind die Parasiten? Denn dafür hielt ich sie wegen ihrer amöboiden Beweglichkeit, die ich mit der von Leukozyten nicht identifizieren konnte.

Unter dem Eindruck, daß die in Betracht kommenden Erreger der Klasse der Amöben zuzurechnen seien, trat ich nunmehr in meiner Denkweise in das „**Amöbenstadium**“, um so mehr, als L. Pfeiffer, Nils Sjöbring usw. bei diesen Krankheiten ebenfalls amöbenartige Körper beschrieben hatten. Dazu kam die Veröffentlichung der *Leydenia gemmipara* Schaudinn 1896. Auch meine in der Zwischenzeit eifrig fortgesetzten epidemiologischen Studien bei den akuten Exanthemen*)

*) Notwendigkeit einer bisher nicht beobachteten Vorsichtsmaßregel zur Zeit epidemischen Scharlachfiebers. Monatliche Mitteilungen des Naturwissenschaftlichen Vereins des Reg.-Bez. Frankfurt a O. 1884/1885. — Die Gesundheitsverhältnisse

und besonders des Krebses führten mich auf die Amöben. Angeregt durch die Beobachtungen über endemisches Vorkommen des Krebses in Frankreich von Arnaudet, Guelliot, Raoul Brunon, Noel usw. sowie die Veröffentlichung L. Pfeiffers über endemisches Vorkommen in Großobringen in Thüringen usw., konstatierte ich eine ähnliche Häufung von Krebs in einer Gegend meiner Vaterstadt und in mehreren Dörfern. Ich gehe hier nicht näher darauf ein und setze dies als bekannt voraus. Bei genauer Erörterung der ätiologischen Verhältnisse, die ich gemäß meiner geographisch-statischen Methode hier in topographischer, sozialer, hygienischer usw. Richtung anstellte, fiel mir in den Gärten dieser Gegend die Häufigkeit des Kohlkropfes*) auf, jener bekannten Wucherungskrankheit an den Wurzeln der Cruciferen, die auf jeden Beobachter unwillkürlich den Eindruck eines Gewächses macht. Der Erreger ist eine Myxamöbe, **Plasmodiophora brassicae**, und wurde 1878 von Woronin entdeckt, ist aber für die menschliche Geschwulstlehre völlig unbeachtet geblieben. Diese eigenartige Tumorbildung bei Pflanzen ist von mir 1898 in die Onkologie eingeführt worden. Sie hat darauf in der Krebsliteratur eine große Rolle gespielt und viel von sich reden gemacht. Bildet sie doch unzweifelhaft eine Analogie zu den menschlichen Geschwülsten. Sie hat eine Reihe von Arbeiten hervorgerufen, so von Feinberg, von Leyden, Gaylord, Podwyssozky, Loewenthal, Saul usw., aber ich muß auf das Entschiedenste bestreiten, daß ein anderer Autor vor mir neuerdings sie mit dem menschlichen Krebs in Verbindung gebracht hat. Ich habe bereits in meiner Schrift: „Die pflanzenparasitäre Ursache des Krebses“ eine genaue chronologische Zusammenstellung der betreffenden Arbeiten gegeben. Bei meinen lokalen Nachforschungen über die Ursachen des vermehrten Vorkommens wurde ich auf diese Wucherung an den Wurzeln von Rot-, Weiß-, Wirsing-, Grünkohl, Kohlrabi, Radieschen selbst aufmerksam und habe in meiner Publikation: „Über vermehrtes und endemisches Vorkommen des Krebses“, Zentralbl. f. Bakt. 1898, S. 835—838, bereits eine eingehendere Beschreibung der Kohlhernie und des Parasiten gegeben. Andere Darstellungen bezeichne ich als unrichtig. Navaschins Arbeit erschien erst 1899, Feinbergs 1899, von Leydens 1900, Gaylords 1902. Ich habe mich wiederholt mit dieser Pflanzenwucherung bakteriologisch

des Kreises Luckau auf statistischer Grundlage. Luckau 1884. Darin sind auch schon die Anfänge der Merkblätter erwähnt, die heute eine so große Rolle spielen. Ich stellte sie mir damals auf eigene Kosten her, mittelst Hektographen, und bezeichnete sie als Epidemieblätter. Sie haben Karriere gemacht.

*) Vgl. die Abbildungen in meiner Schrift: „Die pflanzenparasitäre Ursache des Krebses“. Tafel II 1—5.

und experimentell beschäftigt, weil sie einen Entwicklungszyklus vom Amöbenstadium bis zur Sporenbildung verfolgen läßt und auch für die Genese einer Geschwulst und ihres sukzessiven Wachstums mannigfaltige Analogien darbietet. Die Hoffnungen, daß er der Erreger der menschlichen Karzinome sein könne, haben sich nicht erfüllt. Von mir selbst, Podwyssozky, Gaylord, Loewenthal sind experimentelle Einverleibungen von Stückchen der Kohlhernie in den Tierkörper versucht worden; wenn auch Wucherungen bindegewebig-hyperplastischer Natur bisweilen erzielt worden sind, wenn nach Sauls Experimenten die Virulenz auf weiße Mäuse sich als stärker erwiesen hat, so kann er als Krebserreger durchaus nicht mehr in Frage kommen. Er ist — kein Epithelschmarotzer. Ein interessantes Phänomen bietet das Auskeimen*) der 1 bis 2 μ großen reifen Sporen dar. Es schlüpft ein winziger Schwärmer hervor, dessen

*) Ich habe inzwischen meine Studien an der Plasmodiophora fortgesetzt. Material steht ja allenthalben bei der großen Verbreitung der Kohlhernie zur Verfügung. Eine Reihe von Forschern erwähnen, daß sie das Auskeimen der Sporen nicht beobachtet haben. Dazu ist folgendes zu bemerken. Es müssen reife und nicht vertrocknete Sporen dazu verwendet werden. Als Keimungsflüssigkeit ist zu benutzen ein mit Gartenerde hergestelltes, durch Filtration gereinigtes und keimfrei gemachtes Wasser. Der aus den Sporen eben ausgekrochene und im Wasser sich frei bewegende Schwärmer hat eine verlängerte, spindelförmige Gestalt, das vordere Ende ist „schnabelförmig“ fein zugespitzt und mit einer Wimper versehen, im Innern sind einige kleine Körnchen und eine Vakuole zu sehen. Bei der Bewegung, wobei der Schwärmer seine Gestalt vielfach wechselt, richtet sich der Schnabel stets nach vorn. Durch Einlegen von kleinen Wurzelhaaren junger Kohlpflänzchen in das mit Schwärmern erfüllte Wasser gelang es mir, das interessante Eindringen der Schwärmer in die Rindenzellen zu beobachten. Sie bohren sich mit der feinen Spitze in eine Rindenzelle ein, ähnlich wie ein Chytridiaceenschwärmer von *Synchytrium Taraxaci*. Nur haben die Schwärmer der *Plasmodiophora* eine viel feinere Spitze. Nachdem letzterer in die Zelle eingedrungen ist, rundet er sich ab und der Fremdkörper nimmt eine mehr runde Gestalt an (Initialkörper). Das Plasma desselben unterscheidet sich anfangs nur wenig von dem Plasma der befallenen Zellen. Auch noch über einen anderen Punkt bin ich ins klare gekommen. Es war bisher strittig, auf welche Weise die Wanderung der Amöben von Zelle zu Zelle vor sich geht. Woronin nahm an, daß diese durch die Tüpfel der Zellen stattfindet. Denn es bestehen siebplattenähnliche Tüpfel zwischen den einzelnen Kohlzellen. Navaschin ist der Meinung, daß dadurch, daß die Zelle sich teilt, die mehrfach in einer Zelle sich findenden Amöben mechanisch mit übertragen würden. Auch Gaylord neigt dieser Ansicht des Vorwärtsdringens durch Zellteilung zu. Letzteres ist jedoch nicht zutreffend. Vielmehr ist der Vorgang derartig, daß sich die jungen, in eine Zelle eingewanderten Amöben mehrfach teilen, wie ja überhaupt im Schwärmer- und Amöbenstadium von Myxamöben Teilung vielfach nachgewiesen ist. Diese jungen Amöben wandern dann von einer Zelle zur andern, indem sie als aktive Schwärmer fungieren. Sie benutzen die Tüpfelöffnungen; aber sie scheinen auch direkt durch die Wandungen der jung gebildeten Zellen sukzessiv weiter vorzudringen.

Plasmakörper eine kontraktile Vakuole besitzt und am vorderen, zugespitzten Ende eine Zilie trägt, was ich damals durch den Ausdruck „vogelschnabelartig“ bezeichnete. Daraus wird dann eine Amöbe mit amöboidem Charakter. Das Eindringen erfolgt in die zarten jungen Wurzelhaare der Kohlpflänzchen, mit folgender Hypertrophie und Proliferation der Rindenzellen und Sukzessivinfektion von Zelle zu Zelle, der Plasmodien- und der Sporenbildung der Parasiten usw., wie ich dies in meiner pflanzenparasitären Ursache des Krebses näher beschrieben habe. Auffallend waren mir schon damals die bald entstehende Nekrose und Fäulnis, was jedoch die Sporen nicht vernichtet. Sie bewahren darin ihre Resistenz. Durch das Studium der Plasmodiophora wurde ich veranlaßt, mich mit den Amöben und den Myxamöben näher zu befassen.

Zu dieser Zeit stand ich noch unter dem Eindruck der Kochschen Forderung, **Reinkulturen** dieser Parasiten herzustellen. Ich legte den Hauptwert auf das amöboide Stadium und war der Meinung, daß die unbekannten Erreger auch der Klasse der Amöben einzureihen seien. Ich hatte es daher auf Amöbenzüchtungen abgesehen und war der Hoffnung, daß diese das Geheimnis des Zyklus enthüllen müßten, der Fortpflanzung, des Cysten- und Dauerzustandes usw. Es war den italienischen Forschern Celli, Fiocca usw. gelungen, eine Reihe von einzelnen Amöbenspezies auf künstlichen Nährböden zu züchten. Sodann hatte Beyerinck zwei Arten auf künstlichem Nährboden gezüchtet, seine *Amoeba nitrophila* und *Amoeba zymophila*. Er stellte mir seine Kulturen zur Verfügung. Auch andere Autoren hatten derartige Züchtungen mit Erfolg ausgeführt, wie z. B. Schardinger und Frosch. Alles dies ermunterte mich, Amöbenzüchtungen zu versuchen, um so mehr, da unter den Amöben auch parasitäre Amöben und infektiöse Arten bekannt waren. Als eine Frucht dieser Amöbenstudien ging hervor meine Schrift: „Die Amöben vom parasitären und kulturellen Standpunkt“ (Verlag Aug. Hirschwald, Berlin 1898). Hier wurde diese Klasse vom Standpunkt des Mediziners beleuchtet und alles zusammengestellt, was auf diesem Gebiete bekannt war. Sie gab einen orientierenden Überblick. Doflein bezeichnet dieselbe in seinen Protozoen als eine gute Monographie. Aus dieser Amöbenbeschäftigung lernte ich, daß es absolute Reinkulturen nicht gibt, höchstens eine Symbiose mit Spalt- und Hefepilzen. Myxamöben ließen sich auch nicht in Reinkulturen züchten. Eine Züchtung von *Plasmodiophora brassicae* war auf künstlichem Nährboden nicht möglich und vollends eine Reinkultur von Amöben aus Krebsmaterial nicht zu erzielen. Ich gab die Ansicht, daß die Epithelparasiten Myxamöben oder Amöben *sui generis* sein

könnten, auf. Nichtsdestoweniger kamen mir die dabei gemachten Beobachtungen später sehr zu statten.

Es kam sodann eine Vorstellung besonders aus Frankreich, daß der **Pflanzenkrebs** mit dem menschlichen Krebs zu tun habe, daß die Erreger von Pflanzenkrebs auch beim Menschen Karzinom erzeugen könnten. Besonders Noel hatte die Meinung vertreten, daß die Wespen von kranken Bäumen die Keime auf den Menschen übertragen könnten. Auch Bra verfocht eine ähnliche Behauptung. Aber das stellte sich als Irrtum heraus. Tierexperimente haben gezeigt, daß derartige Erreger ebenso wenig wie der Erreger des Kohlkrebsses Menschenkrebs verursachen kann. Wenn heute noch hier und da von einzelnen Autoren gelegentlich ausgesprochen wird, daß ich diese Ansicht vertrete, so ist das unrichtig und zeigt nur, wie wenig genau die Krebsliteratur von manchem verfolgt wird. Dieses Stadium habe ich hinter mir. Was ich unter pflanzenparasitären Ursachen verstehe, ist, wie ich später zeigen werde, etwas ganz anderes. Da aber in medizinischen und Laienkreisen über das Wort Pflanzenkrebs ganz irrige Vorstellungen herrschen, so dürfte es angezeigt sein, an dieser Stelle diese Verhältnisse und Unterschiede zwischen Pflanzen-, Tier- und Menschenkrebs nochmals kurz zu präzisieren.

Mit dem Namen Pflanzenkrebs bezeichnet man in der Botanik sehr verschiedene Wucherungen und Holzgewächse. Es ist ein ganz vulgärer Name, wie ihn das Volk aus äußerer Ähnlichkeit hervorbringt, wie z. B. die Bezeichnung Kartoffelpocke usw. Diese hat nichts mit der menschlichen oder tierischen Pockenkrankheit zu tun. So kennt auch die Fischpathologie den Ausdruck: Karpfenpocke, die ebenfalls nichts mit der Pockenkrankheit zu tun hat. Der Name Pflanzenkrebs datiert weit zurück. Schon Theophrast und Plinius kennen ihn. Die Botanik spricht von Lerchenkrebs, Rotbuchen-, Tannenkrebs, Spiräenkrebs, Hanfkrebs, Kleekrebs, Weinstockkrebs, schwarzen Krebs der Steinobstgehölze, Apfelbaumkrebs usw. Alle diese Wucherungen haben aber bei näherem Zusehen als Ursachen verschiedene Pilze. Besonders bekannt ist der Obstbaumkrebs, welcher durch einen bestimmten Pilz, die *Nectria ditissima*, einen *Pyrenomyzeten*, verursacht wird. Man unterscheidet einen offenen und einen geschlossenen Apfelbaumkrebs. Der offene Krebs dokumentiert sich als eine Wunde, in deren Mitte eine mehr oder weniger große Fläche bloß liegt.*) Aus dieser tiefsten Partie der Wunde laufen je nach dem Alter der Bildung mehrere konzentrische Wundränder (Umwallungen),

*) Vgl. die Abbildungen in meiner o. c. Schrift Tafel I, Fig. 1—6.

die zerrissen und irregulär sind. Der geschlossene oder knollige Krebs dagegen repräsentiert sich als eine Wucherung, die selbst kindskopfgroß werden kann. Besonders im Frühjahr bemerkt man auf den Krebswunden die Fruchtkörperchen dieser Pilze (Perithezien) in Gestalt kleiner, purpurrot gefärbter Körnchen, welche im Innern Sporenschläuche mit acht zweizelligen Sporen im Reifezustand haben. Bei einer strukturellen Vergleichung zwischen Pflanzen- und Menschenkrebs resp. Tierkrebs zeigt sich, daß große, morphologische Unterschiede bestehen. Das Tertium comparationis ist nur die Wucherung. Nichts von der Epithelwucherung und dem charakteristischen Aufbau von Parenchym und Stroma! Der Pflanzenkrebs ist vielmehr eine Holzwucherung, an der sich nicht bloß Epidermis, sondern auch Rinde, Cambium und andere Gewebsarten beteiligen, wie alle Holzwucherungen hyperplastischer Natur. Keine Spur von einer Metastasenbildung. Die Pflanzenzellen sind durch ihre Zellulosemembran an die Örtlichkeit gebunden. Es kann daher von einer Verschleppung durch den Saftstrom gar keine Rede sein. Wenn man den Obstbaumkrebs an manchen Bäumen sozusagen multipel beobachtet, so kommt dies daher, daß die *Nectria* unter andern auch weißliche Conidienpolster bildet, daß von denselben die Sporen durch den Wind verwehen, an anderen Orten eindringen und dieselbe Wucherung erzeugen. Es ist hier nicht der Ort, auf die anderen Krebswucherungen zugrunde liegenden Pilze, auf die *fungi tumefacientes* näher einzugehen. Unzweifelhaft geht aus diesen Vergleichen hervor, daß es in der Tat in der Botanik Pflanzenwucherungen gibt, welche Parasiten ihren Ursprung verdanken, abgesehen von denen, welche reine, nicht parasitäre Gewebswucherungen darstellen, wie die Umwallungsränder, die Masern usw. Es kommen hier auch in Betracht die an Bäumen schmarotzenden Schwämme aus der Klasse der Hymenomyzeten, wie die allbekannten Polyporeen, Feuerschwamm, Weidenchwamm usw., die ein konsolartiges Aussehen an den Bäumen haben; aber das sind in der Tat Gebilde am Baum ohne Beteiligung der Holzgewebe. Das am Stamm sitzende Mycelsubstrat bildet die Basis zu ihrer Entwicklung. Der befallene Baum liefert nur die Nährstoffe, ihm wird Nahrung an dieser Stelle entzogen.

Sodann haben wir noch sehr verbreitete Wucherungen in der Phytopathologie, das sind die **Gallenbildungen**. Ich habe oft gefunden, daß sich Ärzte über diese Dinge in der Pflanzenpathologie nicht klar sind. Was ist das Wesen einer Galle? Ein Zellwucherungsprozeß, der durch ein lebendes Wesen, sei es einen Pilz, sei es ein Tier verursacht wird. Man unterscheidet daher Mykocecidien und Zoocecidien. An Nährpflanzen entsteht lokal eine qualitativ vermehrte und qualitativ

veränderte Bildungstätigkeit. Was die Größe der Gallen anbelangt, so können sie ganz klein, stecknadelkopfgroß, sein oder zu großen Knollen und kugeligen, faustgroßen Tumoren auswachsen. Bekannt sind die Gall-äpfel. Sie sind sehr verschieden gestaltet, mit zuweilen mehrschichtiger Wandung, schwammig, hart, fleischig, ein- und vielkammerig usw., sogar Gefäßbündel ziehen in die Zwischenräume. Wozu dies? Ein Parasit nimmt darin seinen Wohnsitz; er braucht aber Ernährungsstoffe, deshalb findet an dieser Stelle eine abnorme Zufuhr von Nährstoffen statt (Hypernutrition). Der Parasit selbst übt einen Wucherungsreiz wahrscheinlich mit Absonderung eines Enzyms aus, es entsteht gleichsam ein Nährgewebe, so daß die Parasiten gewöhnlich ganz davon umschlossen werden. Alles zur Ernährung des Gallenerzeugers! Er vegetiert in seiner Nähr- und Vorratskammer. Der Wucherungsprozeß hört auf, wenn der Parasit abstirbt, wenn er sich daraus entfernt — oder wenn man ihn tötet. Und wie merkwürdig? Jeder Gallenerzeuger ruft eine besondere Art von Galle hervor, und wenn mehrere solcher Parasiten auf einer und derselben Pflanze schmarotzen, jeder derselben erzeugt eine ihm eigene Galle, verschieden in Gestalt, Farbe, Behaarung usw. Dies ist so charakteristisch, daß man aus der Form der Gallenbildung auf den Gallenerzeuger schließen kann. Zwingt uns diese Tatsache nicht zu der Annahme, daß die Enzyme, welche von den verschiedenen Gallenerzeugern ausgeschieden werden, auch spezifisch verschieden sind! Man bekommt wahrlich Respekt vor der Spezifität der Enzyme! Denn nur so läßt es sich begreifen, daß das gleiche pflanzliche Protoplasma, z. B. der Stieleiche angeregt wird, hier eine fleischige Umwallungsgalle, dort eine ausgehöhlte Beutelgalle, im dritten Falle eine geschlossene Markgalle oder Behausung für die betreffenden Blattläuse, Gallmücken, Gallwespen usw. zu bilden. Wenn man immer und immer wieder sagt, jede Zellwucherung beruhe auf einem immanenten Wucherungsvermögen bei Ausschaltung von Wachstums-hemmungen, so dürften diese Verhältnisse bei der Gallenbildung im groben denn doch sicher beweisen, daß — ein *Contagium vivum* die direkte Veranlassung von Zellproliferationen sein kann. Können etwa Stecknadel- oder Nähnadelstiche, kleine Hautritze oder subkutane Einschiebungen von kleinen kristallinen Fremdkörpern ähnliches hervorbringen? Obwohl so bei näherem Zusehen keine Geschwulstwucherung bei Pflanzen direkt mit der menschlichen Krebswucherung in Vergleich gestellt werden konnte, auch kein Pilz zu finden war, der die charakteristische Krebswucherung bei krebsempfänglichen Tieren hervorzubringen vermochte, so ließ ich doch nicht ab von der Vorstellung, daß es sich dennoch um einen Pflanzenparasiten beim Karzinom handeln könnte.

Sind doch die Gewebsverhältnisse bei Pflanzen und Tieren, welche gereizt werden, ganz andere. Ich kalkulierte, meinem Ideenkreise gemäß, daß dies allerdings ein Epithelschmarotzer sein müsse, da es sich ja beim Karzinom nur um einen solchen Erreger handeln kann. Ich beschloß, mich mit dem Studium der Pflanzenparasiten in umfassender Weise zu beschäftigen. Ich suchte nach der Analogie. Gab es doch unter den **Kryptogamen** auch Vertreter, welche lediglich Epidermiszellen aufsuchten. Ich sagte mir, ob es nicht möglich sein sollte, mit der gesamten Kenntnis der Pilze und ihrer Fortpflanzung resp. Sporenbildung vielleicht einzelne auffallende Formen der Inklusa in Krebszellen besser zu verstehen. Daß das, was sich mit einer Cilie oder Geißel oder amöbenhaft bewegt, durchaus nicht bloß Kriterien der Protozoen zu sein braucht, war mir bei dem Studium der Algenpilze längst klar geworden. Auch Vakuolen kommen ja bei den Schwärmern derselben vor. Selbst Myzelpilze, wie die Peronosporaceen, bringen doch Conidien hervor, die unter Umständen in Schwärmern mit Cilien auskeimen können und bei den andern Vertretern dieser Phycomyceten sieht man Sporangien in Schwärmer mit Geißeln zerfallen. Ich setzte daher mehrere Jahre daran, mir die Pflanzenphytopathologie und die Pilzlehre mit Hilfe von Fachmännern, Spezialwerken, Beitritt zu Gärtner- sowie landwirtschaftlichen Vereinen und durch fortwährende eigene Untersuchungen in umfassender Weise zu eigen zu machen. Ich verdanke viel den Belehrungen von Tubeuf und Aderhold, den Vorstehern der betreffenden Abteilungen im Reichsgesundheitsamt und anderen Fachmännern. Besonders mit Aderhold setzte ich mich in Verbindung, dem leider so früh verstorbenen Kenner und erfolgreichen Bekämpfer der pflanzenparasitären Krankheiten. Er gewährte mir Einsicht in die Dahlemer biologische Versuchsstation und stellte mir bereitwilligst Untersuchungsmaterial und Literatur zur Verfügung. Man sieht, wer auf einem unbekannten Gebiet lernen und sich orientieren will, macht sich seine — Autokurse. Angeregt wurde ich um so mehr dazu, insofern der Kryptogamenforscher Rabenhorst früher Besitzer der Apotheke in Luckau war und mir dessen grundlegenden Werke und Sammlungen das größte Interesse erweckten. Auch kam noch ein anderer Umstand dazu, der mich dazu bewog, mir sozusagen einen phytopathologischen Hintergrund zu verschaffen, um unbekannte mikroskopische Gebilde besser beurteilen zu können. Ich hatte bei einer andern Gelegenheit ein solches Verfahren für praktisch befunden. Von einem allseitigen Wissenstrieb und Forscherdrang beseelt, gab ich mich nicht bloß dem onkologischen und kankrologischen, sondern auch dem anthropologischen und archäologischen Studium hin. Ich will etwa nicht beweisen, daß

ich den Krebserreger schließlich in den Urnen gefunden habe, darin ist er ebensowenig zu finden — wie in den Akten. Die reichen prähistorischen Funde der Lausitz regten dazu an. Ich verweise auf meine diesbezüglichen Publikationen und Werke über prähistorische Urnenfelder und Rundwälle, welche letztere durch einen Ministerialerlaß ausgezeichnet wurden. Es wurde mit der Berliner anthropologischen Gesellschaft und mit Virchow jahraus jahrein „ausgegraben“ und manch wichtiger Fund zutage gefördert, der heute das Völkermuseum in Berlin schmückt. Ich sah jedoch bald im Anfang dieser Studien ein, daß viele Funde, nur an und für sich betrachtet, ganz losgelöst von allen Anhaltspunkten, nur bewertet nach der landläufigen Einteilung in Stein-, Bronze- und Eisenzeit usw., vielfach eine ganz falsche und irrtümliche Deutung erfuhren. Eine Forschung gleichsam ins Blaue hinein! Ich ging von der Ansicht aus, daß uns doch aus den in Frage kommenden Zeitepochen schriftstellerische römische Notizen, besonders von Tacitus usw. erhalten sind, ebenso über die slawische Zeit slawische Schriftsteller wie Saxo Grammaticus usw. berichtet haben. Diese müßten doch Anhaltspunkte für die einzelnen Funde gewähren. Ich studierte diese und mit Hilfe dieser Angaben erschien vieles in einem ganz andern Lichte und mancher dunkle Fund konnte erst dadurch eine richtige Deutung erhalten. Und bewährt sich dieses Verfahren nicht auch heute noch bei unseren Ausgrabungen auf den klassischen Stätten? Geben uns nicht die hier und da zerstreuten Notizen in Schriftstellern die besten Anhaltspunkte und Erklärungen?

Und so meine ich auch, schwebt manches in der Bakteriologie in der Luft. Wenn jemand, der den ganzen Wassermann und Kolle beherrscht, mit der gesamten Pilzkenntnis die Bakterien und Protozoen musterte, er würde manche bakteriologische Erscheinung und manche Involutionsform mit ganz anderen Augen ansehen und — richtiger deuten.

Mitten unter diesen pflanzenparasitären Studien setzte ich meine **endemischen und epidemiologischen Studien** über das Auftreten des Karzinoms eifrig fort. Draußen war es in der Krebsforschung in der Mitte der neunziger Jahre etwas still geworden. Auf den großen Enthusiasmus der ersten parasitären Publikationen war eine Ernüchterung gefolgt. Die vermeintlichen Parasiten waren von den pathologischen Anatomen auf das energischste bekämpft worden. Man berief sich darauf, daß von allen den Einschlüssen bewiesen wäre, sie seien Degenerationsprodukte. Die Untersuchungen beschränkten sich auf die anatomisch-morphologische Richtung. Aber die genauesten Studien an fixierten und gefärbten Präparaten brachten nicht vorwärts. Immer wieder dieselben Bilder und Figuren, dieselben Vermutungen, dieselben

Einwürfe — kein wirklicher Beweis. Die Morphologie behauptete ihr Feld. Man fand sich mit der spontanen (zellulären) Entstehung des Krebses ab. Allgemein aber hatte man die Empfindung, daß — er zunimmt. Da veröffentlichte ich 1898 im Zentralblatt für Bakteriologie — nach zwei Dezennien langer Beobachtung, also nicht übereilt — meine Publikation: Über vermehrtes und endemisches Vorkommen des Krebses; ferner: Die geographisch-statistische Methode der Krebsforschung 1899 und: Neue Forschungswege der Krebsätiologie 1900.

Einer meiner Anhänger meinte, diese Schriften, besonders die erste schlugen wie eine Bombe ein. Es kam durch die darin ausgesprochenen Ideen wieder neues Leben in die stagnierende Krebsätiologie, ein frischer befruchtender Hauch in die Ära der „Schnitterei und Färberei“. Ich trat mit der festen Überzeugung auf, daß der Krebs als eine parasitäre und darum vermeidbare Krankheit aufzufassen sei, daß mit aller Energie fortan dem bisher vernachlässigten Zweige des Krebsursprungs nachgestrebt, eine allgemein statistische Sammel-forschung etabliert und behufs experimenteller Studien ein Institut für Krebsforschung errichtet werden müsse. Mögen manche den neuen Aufschwung anders darstellen, derart, daß autoritative Mediziner die neue ätiologische Ära inaugurieren haben, die objektive spätere Geschichte wird ein treueres Urteil abgeben. Ich unterscheide zwischen eigenen und entlehnten Ideen, zwischen primärem und sekundärem Tun. Ich führe zum Beleg an. Sofort nach dem Erscheinen meiner Krebspublikation erhielt ich Zuschriften von den kompetentesten Krebsforschern, wie Hansemann, Plimmer usw. Dieselben erbaten sich Material vom Kohlkropf. Der Kohlkrebs wurde aktuell. Auch nach Rovigno erfolgte später eine Sendung. Eine Reihe von Ärzten aus dem In- und Auslande teilten mir bestätigende Beobachtungen mit über endemisches Vorkommen, Krebsstraßen, Krebs-häuser, Krebsdörfer, Cancer à deux, Infektiosität usw. Und eine große Genugtuung war es mir, als Ministerialdirektor Althoff mich ins Ministerium bat, behufs Besprechung weiterer Schritte. Meine Schriften hatten ihn sehr interessiert; er, dem anerkannt ein ganz ungewöhnliches Verständnis für medizinische Dinge eigen ist, hatte den Kernpunkt der neuen Art der Statistik, der geographisch-statistischen Methode, um dadurch der Ätiologie dunkler Krankheiten auf die Spur zu kommen, sofort erfaßt, — so mancher Statistiker noch nicht. Ich entwarf darauf einen umfassenden **Organisationsplan** für die weitere Krebsforschung, vgl. meine Schrift: „Die Errichtung eines Instituts für Krebsforschung“. Dann ging es an die Arbeit. Das weitere ist bekannt. Mit gleichgesinnten Männern der Krebsforschung, wie v. Leyden, Kirchner,

Wutzdorff, G. Meyer, Hanseemann und anderen wurde das **Komitee für Krebsforschung** in Berlin gegründet und in zielbewußter, planmäßiger Weise eine Enquete in Deutschland veranstaltet, die den neueren modernen Gesichtspunkten Rechnung trug. Ein schätzenswertes und wichtiges Material über verschiedene Punkte: Zunahme, Häufigkeit, Erblichkeit, Beruf, Alter, Geschlecht, Infektiosität, endemisches Vorkommen usw. wurde durch diese zutage gefördert, neue Fragestellungen dadurch hervorgerufen, — vor allem aber das Interesse für die Ätiologie des Krebses in die breite Masse der Ärzte getragen, — die Krebsätiologie wurde aktuell und populär.

Dies bewiesen eine große Reihe von Publikationen, welche die neu berührten Punkte in den Kreis der Diskussion zogen. Die epidemiologische und experimentelle Seite der Kankrologie gewann die Oberhand. Weiterhin zu dem Umschwung der Dinge trug auch bei das Erscheinen meiner **Karzinomliteratur** 1900, welche die gesamte in- und ausländische Literatur über den Krebs von Hippokrates bis auf die neueste Zeit zusammenstellte (zirka 4500 Schriften). Ursprünglich für eigene Zwecke bestimmt, glaubte ich damit auch anderen Krebsforschern einen Dienst zu erweisen. Aber ich bezweckte damit nicht bloß ein internationales Nachschlagewerk, es sollte zu gleicher Zeit auch ein Irritant sein zu weiteren Untersuchungen. Da sah man auf einmal alle einschlägigen Punkte übersichtlich zusammengestellt und gruppiert und wer das umfangreiche Sachregister durchblättert, besonders das ätiologische Register auf Seite 232—235, sah, in welch ausgedehnter Weise schon eine Reihe von Momenten früher einmal in Angriff genommen waren, welche förmlich dazu aufforderten, die Versuche zu revidieren und weitere Experimente daran zu knüpfen. Eine Fülle neuer Anregungen war damit gegeben. Ich suchte die ganze Krebsforschung auf eine breitere großzügigere Basis zu stellen und vor allem zum Vergleich den Tier-, Pflanzen- und Kaltblüterkrebs mit heranzuziehen. Und wer heute die eingetretenen Veränderungen auf diesen Gebieten als den natürlichen Verlauf der Entwicklung der Dinge ansieht, — der muß erst beweisen, ob diese neuen kankrologischen Gesichtspunkte vor dem Erscheinen dieser Publikationen vorhanden waren.

Auf Grund meiner langjährigen Studien und des Literaturmaterials veröffentlichte ich in rascher Aufeinanderfolge eine Reihe von **Krebschriften**, welche für die einzelnen Gesichtspunkte ein weiteres Interesse erwecken sollten. So:

Die geographische Verbreitung des Krebses auf der Erde. Mit einer Karte. Zentralbl. f. Bakt. 1899, XXII. Bd., Nr. 20—21.

Zur Krebsstatistik. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1900, Nr. 5.
Über die Infektiosität des Krebses. Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1900, Nr. 5.

Ist die Zunahme des Krebses nur eine scheinbare? Deutsch. med. Zeitg., 1900, Nr. 14.

Über die Ursache des endemischen Krebses. Thüring. Corresp. Blätt., 1900, Bd. XXIX.

Ein Fragebogen für die Ärzte, betreffend Anzeige der Krebserkrankungen. Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1900, Nr. 5.

Zur Prophylaxe des Krebses. Deutsche Medizinalzt., 1900, Nr. 45.

Über Erbllichkeit und deren Prozentsatz beim Krebs. Zeitschr. für Medizinalbeamte, 1900, 13. Jahrgang.

Als ein Anhänger der komparativen Methode, lenkte ich auf einen Punkt besonders meine Aufmerksamkeit, den man in medizinischen Kreisen bisher wenig beachtet hatte, — auf das Vorkommen des **Karzinoms bei Tieren** und trat in Konnex mit den diesbezüglichen Beobachtungen der Tierärztlichen Hochschule in Berlin, welche eine reichhaltige Sammlung von Präparaten von Tierkrebs besitzt; Herrn Geheimrat Schütz bin ich für die Besichtigung und Überlassung von Untersuchungsmaterial zu Dank verpflichtet. Über das Wesen und die Häufigkeit des Vorkommens des Tierkrebses herrschten damals unter den Ärzten noch recht unklare Vorstellungen. Cf. Schüller, die Parasiten im Krebs und Sarkom des Menschen, 1901, S. 117, der den Tierkrebs noch in Zweifel stellt. Es wurde die Statistik bearbeitet. Schütz, Caspers und Stickers Zusammenstellungen erschienen. Meinen Beobachtungen über endemisches Vorkommen des Krebses beim Menschen entsprechend, interessierten mich besonders analoge Verhältnisse unter den Tieren. Ich stellte das bekannte Material zusammen und regte diese Frage bereits im Jahre 1900 an in einer Schrift: „Gibt es ein endemisches Vorkommen des Krebses bei Tieren?“ und zwar in der Berliner Tierärztlichen Wochenschrift. In den folgenden Jahren folgten zudem weitere Mitteilungen von Loeb und anderen.

So lagen die Verhältnisse am Ende des vorigen Jahrhunderts. Es dominierte mehr der Sinn für die **Krebsstatistik**. Unzweifelhaft war derselbe ein belebender Faktor in der Kankrologie. Sie griff das Problem von einer anderen Seite an. Durch auffällige Beobachtungen über das Verhalten des Karzinoms im wirklichen Leben, Cancer à deux usw. wurde ein Teil der Ärzte und Kliniker wieder mehr parasitär gestimmt. Czerny trat mit gewichtiger Stimme für die parasitäre Theorie ein. Daneben aber ruhten die mikroskopisch-bakteriologischen Studien nicht.

Hatte man früher mehr allgemein von Einschlüssen gesprochen, so wurde durch **Plimmers** umfassende Untersuchungen die Aufmerksamkeit auf eine bestimmte Form der Einschlüsse gelenkt. Schon vorher hatte Russel charakteristische runde Körperchen in und zwischen den Krebszellen, welche eine besondere Affinität zur Fuchsinfärbung zeigten, beschrieben und als Erreger der Krebsbildung angesehen. Sie standen lange im Ansehen, verloren aber mit den Jahren wieder ihre vermeintliche Spezifität, da sie auch bei anderen Krankheitsprozessen vielfach konstatiert wurden*). Das große Verdienst, wieder auf bestimmt färbbare Gebilde von eigentümlicher Form hingewiesen zu haben, gebührt Plimmer. Sie erregten viel Aufsehen, um so mehr, da er auch Reinkulturen dieser Organismen erzielt haben wollte. Seine auf sehr zahlreichen Untersuchungen von Tumoren (zirka 1500 Fälle) fußende Abhandlung erschien im Practitioner 1899 (Aprilheft): On the Aetiology and Histology of cancer. Diese Gebilde haben sich in der Literatur den Namen Plimmers erworben. Er fand sie in größerer oder geringerer Zahl in fast allen Krebsen. Sie regten allgemein zur Nachprüfung an. Gaylord bestätigte, daß diese Gebilde in allen Karzinomen und auch in Sarkomen vorhanden sind. Feinberg entdeckte ähnliche runde Gebilde; er legte Gewicht auf eine bestimmte Färbungsmethode und auf die für einzellige Organismen charakteristische Struktur der Kerne (Kernpunkt und Kernsaft). Durch Leyden wurden sie populär, indem er ihnen den Namen **vogelaugenartige Körperchen** verlieh. Er bestimmte sie als runde, bläschenartige Körperchen, mit hellem Hof, scharfem Rand und Zentralpunkt, welche einzeln oder in Gruppen in Krebszellen zu sehen und auf verschiedene Weise färbbar sind. Er verglich sie mit den kleinen runden Körperchen, welche von Nawaschin auf Schnitten der Kohlhernie nach bestimmten Färbungen abgebildet waren und folgerte daraus, daß man es mit einer Amöbe (Protozoon) zu tun habe. Ähnlich sehen die Körperchen freilich aus, aber wie wir später erörtern werden, das Tertium comparationis liegt nach einer ganz anderen Richtung hin. Diese Körperchen in der Kohlhernie sind ganz anders zu deuten. Gegen diese Körperchen — ich bezeichne sie allgemein als Plimmers — erhob sich bald ein lebhafter Widerspruch. Zuerst wurde betont, daß sie nichts Neues seien. Das hat seine volle Berechtigung. Es sind zweifellos dieselben Gebilde, die auch schon früher gesehen und beschrieben worden sind. Die inzwischen vervollkommenen, neuen Färbemethoden setzten sie nur in ein neues Licht. Auf den Tafeln von Foa, Tafel I

*) Cf. Lubarsch zusammenstellendes Kapitel: Die Russelschen Fuchsin-körperchen. Ergebnisse der allgemeinen pathologischen Morphologie und Physiologie der Menschen und Tiere. II. Abt., S. 180. 1895.

Fig. 2 und Tafel 2, Fig. 13 (vgl. Zentralbl. f. Bakt., Bd. XII) haben wir dieselben vogelaugenartigen Körperchen abgebildet. Cf. Tafel I und II, Fig. 2 und 24 von Podwyssozki und Sawtchenko (Zentralbl. f. Bakt., Bd. XI.). Fraglos hat schon Posner (1876), Th. Langhans (1886), Kürsteiner letztere beobachtet, einzeln und in größeren Haufen (sogar 40—70 zusammenliegend). Von diesen Autoren aber waren sie nicht besonders hervorgehoben worden; sie rangierten unter den übrigen Inklusa. Sodann aber befolgten die Gegner dieselbe Taktik wie bei den Fuchsinkörperchen. Man warf ein, daß sie auch bei anderen Tumoren, selbst in normalen Zellen (Epithel- und Drüsenzellen) usw. auftreten; ja, sie könnten sogar experimentell durch Injektion verschiedener Dinge in die Bauchhöhle von Tieren erzeugt werden (Spirala). Die pathologischen Anatomen deuteten sie allgemein als Zerfallsprodukte und regressive Vorgänge in den Krebszellen. Eine Reihe von Forschern gab sich die größte Mühe, mit Scharfsinn nachzuweisen, auf welche Weise alle die vermeintlichen Parasiten entstünden. Noeske vertrat die Ansicht, daß diese Körperchen nichts anderes seien als Vakuolen im Protoplasma, die durch eine Art innerer Sekretion entstehen und eine wechselnde Menge gerinnungsfähiger Substanz enthalten. Diese bildet das zentrale kernartige Gebilde, durch welches die Ähnlichkeit mit einzelligen Organismen hauptsächlich hervorgerufen werde. Aber es finden sich alle Übergänge von dieser regelmäßigen kleinen Form zu sehr viel größeren vakuolen Räumen, in denen die festen Bestandteile ganz unregelmäßige Häufchen und körnige Massen bilden. Besonders charakteristisch sind die ersten Anfänge in Gestalt äußerst kleiner, undeutlicher, bläschenförmiger Kügelchen, die wie gequollene Protoplasmagranula aussehen. Die zentralen Körner nehmen nicht die Färbung der Zellkerne an. Borrel weiter erklärte sie für gequollene Zellsphären mit Zentrosomen. Er sagt: Man kann eine ganz abweichende Erklärung dieser pseudoparasitären Körperchen geben, wenn man die Entwicklung des Archoplasma in den Krebszellen gewisser Krebsformen näher studiert und die als Parasiten gedeuteten Formen mit den verschiedenen Stadien der Bildung der Spermatozoen beim Meerschweinchen vergleicht. *) Greenough hielt sie für ein Produkt der sekretorischen Tätigkeit der Epithelzellen. Lubarsch führt eine Reihe von Möglichkeiten für die Genese dieser Körperchen an: Zerklüftungen des Zellprotoplasmas, rote Blutkörperchen, Sekretgranula mit Bildung heller Protoplasmahöfe usw. Borst deutete dieselbe als durch Zerfall eingedrungene Leukozyten, das Protoplasma verschwindet, die

*) Darauf beziehen sich die Tafeln I und II „Cancer“ der Planches murales destinées à l'enseignement de la Bactériologie. Publiées par l'Institut Pasteur.

Kerne zerfallen, verlieren an Färbbarkeit, als Reste findet man hier und da hyaline Klümpchen und kleine Chromatinkörperchen usw. Man sieht, um Erklärung dieser Gebilde ist niemand verlegen, der von der Voraussetzung ausgeht, daß es Parasiten überhaupt nicht sein können. Wohlverstanden, es sind dies alles nur mehr oder weniger plausible Deutungen; daß es aber keine Parasiten, oder daß auch unter dem sonstigen Inhalt keine parasitären Gebilde vorhanden sind, ist nicht bewiesen. Die einfache autoritative Erklärung, daß diese Dinge ja schon früher als pseudoparasitär zurückgewiesen seien, ist noch viel weniger ein Beweis. Den Todesstoß scheinbar versetzten diesen Körperchen Apolant und Embden, welche sich mit der Genese derselben genauer beschäftigten und zwar am Material von Lungenmetastasen eines Hundemammakrebses und eines primären Brustdrüsenkrebsses einer Hündin. Sie kommen zu dem Resümee, daß sie aus sehr verschiedenen Gebilden hervorgehen können. Im allgemeinen unterscheiden sie zwei Hauptarten ihrer Entstehung aus dem Protoplasma und dem Kern der Zellen. Im wesentlichen handelt es sich um hydropische Vakuolen und Gerinnung. Auch Nukleolaraustritte, invaginierte Zellbildung etc. geben sie zu. Nach diesen von verschiedenen Seiten gemachten Einwürfen verloren die vogelaugenartigen Körperchen wie die Fuchsinkörperchen an Ansehen; man verlor sie mehr und mehr aus den Augen.

Es erübrigt noch an dieser Stelle der **Blastomycetentheorie***) zu gedenken, um so mehr, weil auch hier wieder die Deutungen der Ein-

*) Auch mit dem *Merulius lacrymans* ist der Krebs in Beziehung gebracht worden (cf. Klug: Der Hausschwamm ein pathogener Parasit des menschlichen und tierischen Organismus, speziell seine Eigenschaft als Erreger von Krebsgeschwülsten, 1903). Klug beobachtete nach der Hochwasserkatastrophe vom Jahre 1897 im Riesengebirge im oberen Aupatale unter anderem auch vermehrtes Krebsvorkommen. Diese Häuser waren massenhaft vom Hausschwamm befallen. Durch geeignete Kulturversuche erzielte er eine *sacharomyzesartige* Wachstumsform des *Merulius lacrymans* (*Meruliocyten*). Es gelang ihm auch aus Karzinomen und Sarkomen in Sprossung befindliche Zellen herauszuzüchten, welche denen des Hausschwammes glichen. Er hat dann auch Impfungen bei Kaninchen unternommen und erhielt miliare und größere, rundliche, gelblich-weiße Tumoren mit zum Teil breiig-rahmigem Inhalt. Gleichviel, welcher Art die pathogene Wirkung des M. l. auf den tierischen Körper auch sei, eine typische Karzinomgeschwulst läßt sich dadurch nicht erzeugen. Übrigens hatte ich schon vorher bei meinem Studium der Eigenschaften der sogenannten Krebshäuser den Verdacht auf den Hausschwamm geworfen. Es zeigte sich bei meinen als auch anderweitigen Ermittlungen (Breslau), daß allerdings Krebshäuser nicht selten Schwammhäuser sind, aber nach verschiedenen Experimenten bin ich längst von dem Gedanken zurückgekommen, daß der *Merul. lacrymans*, überhaupt ein den Polyporeen angehöriger Pilz, der Erreger des Krebses sein könnte. Jeder weitere Versuch ist — unnötig.

schlüsse eine Rolle spielten. Die Coccidien, die Gregarinen, überhaupt die Protozoentheorie war von den Gegnern abgetan; daneben kamen auch pflanzliche Parasiten an die Reihe. Italienische Forscher, besonders Sanfelice, Roncali und andere behaupteten, daß die früher falsch gedeuteten Coccidien Hefepilze seien. Sie traten mit großer Sicherheit auf, insofern man behauptete, durch Einspritzung von Reinkulturen von Hefepilzen die in den Krebszellen gesehenen Einschlüsse wieder erzeugt zu haben; sie seien von derselben Gestalt, derselben Tingierbarkeit usw. Zuerst arbeitete man mit Reinkulturen, aus Säften gewonnen, *Sacharomyces neoformans*, *Sacharomyces lithogenes* usw., später mit aus Hunde- und Ochsentumoren erzielten Hefepilzkulturen. Es entstanden durch deren Einverleibung tatsächlich auch Geschwülste, die grobsinnlich als Karzinom und Sarkom imponierten, bis nähere, mehrfache anderweitige mikroskopische Prüfung sie jedoch als Hefetumoren bloßstellten. Sie hatten nicht das typische Bild der malignen Tumoren mit Stroma und Parenchym. Auch wollte Leopold Reinkulturen aus Krebsen erhalten und mit diesen bei Ratten maligne Tumoren erzeugt haben. Ebenso behauptete Plimmer, daß er von den in den Karzinomen beobachteten charakteristischen runden Körperchen in einzelnen Fällen Kulturen erzielt habe, welche bei Tieren nach Injektionen maligne Gewächse hervorbrachten. Nachprüfungen zeigten jedoch, daß diese histologisch nicht als typisches Karzinomgewebe bezeichnet werden konnte. Auch mußte es fraglich erscheinen, daß die Kulturen von den in den Zellen beobachteten „Plimmers“ abstammten; es liegt vielmehr der Gedanke nahe, daß auch diese von zufällig in die Geschwülste hineingeratenen Blastomyzeten herrührten. Trotz aller Bemühungen war es auch sonst niemand gelungen, Reinkulturen von Vogelaugen oder Plimmers zu züchten. Wenn ich auch nicht den Gedanken an eine mögliche Reinzüchtung hatte nach den früher gemachten vergeblichen Zuchtungsversuchen bei Protozoen, so meinte ich in der Blütezeit der „Vogelaugen“, dadurch den Beweis für ihre Parasitennatur erbringen zu können, daß ich durch Hauteinimpfung von Chytridiazeeensporen bei weißen Mäusen vogelaugenartige Körperchen und Epithelwucherung erzeugt zu haben glaubte, wie Gaylord nach Transplantation von Tumorstückchen mit Sporen der *Plasmodiophora brassicae*. Aber es war zu früh. Ich hatte nur ein Bruchstück des Zyklus im Auge und stand noch zu sehr unter dem Eindruck, daß der Krebsparasit eine konstante Form haben müsse. Allmählich konsolidierte sich bei mir der Gedanke, daß er vielmehr einen ganzen Zyklus darbieten müsse. Nur dieser könne Aufschluß bringen. Ich sah mich genötigt, erst wieder vorzuarbeiten und die Vorgänge der

Schwärmer-, Dauersporen-, Cystenbildung, Sexualität, vor allem die Kernverhältnisse der in Betracht kommenden Lebewesen genauer zu studieren.

Der Krebsforscher, welcher unausgesetzt wie ein Späher die Krebsforschung kritisch verfolgte und der darauf sann, alle Hebel in Bewegung zu setzen, der parasitären Theorie zu ihrem Recht zu verhelfen und sie auch zu beweisen, mußte sich innerlich wohl sagen, daß dieser strikte Beweis durch eine spezifisch-tinktorielle Färbung der Einschlüsse, durch Reinkulturen dieser Einschlüsse, durch die vergleichenden tier- und pflanzenpathologischen Analoga, durch epidemiologische Ermittlungen bisher nicht einwandfrei gelungen sei. Die angeführten Momente waren nicht zwingender Natur. Daher drängte die Folgezeit von selbst gleichsam zum **Experiment**. Muß doch der Naturforscher überall da, wo er sich kontrollieren will, zum Experiment greifen, gleichsam eine Anfrage an die Natur halten. Ich hatte deshalb in meinem **Organisationsplan**, in dem ich eine Reihe von Punkten zur Klarlegung für notwendig erachtete, außer den genannten Faktoren in Punkt 7 die **experimentelle Übertragung** vor allem gefordert. Es sei notwendig, die krebsempfindlichen Tiere (Hunde, Ratten, Mäuse) in den Kreis des Experimentes zu ziehen, weil das Experiment die exakte Methode gewährleistet. Es war auch in dieser Beziehung schon vorgearbeitet. Eigentlich ist es unerklärlich, warum die pathologische Anatomie die schon Anfang der neunziger Jahre publizierten positiven Übertragungen nicht aufgegriffen und weiter verfolgt hat. Aber man hielt einmal die Sache für erledigt und fertigte auch diese Versuche — als einfache Transplantation ab. Die Zellularanschauung war noch zu mächtig, eher glaubte man, daß leblose, anorganische Reize bei der Krebsgenese im Spiele sind, Teer, Paraffin, Ruß, Arsenik usw. Der alte Reizbegriff dominierte noch gegenüber dem parasitären. In der Literatur waren auch schon bekannt Versuche, den Krebs von Mensch auf Tiere zu übertragen, wie diejenigen B. von Langenbecks.

Ebenso war die Übertragung von Ratte auf Ratte gelungen (Hanau). Auch vereinzelt lagen Hunderversuche vor. Die Karzinomliteratur stellt die Übertragungen in Cap. XIX zusammen. Ich selbst konnte ein positives Resultat anführen von Inokulation mit Krebssaft in die Jugularis eines über zwei Jahre alten Hundes (vgl. Cancer à deux, Vortrag, Deutsche mediz. Wochenschrift, 1901). Bereits im Jahre 1889 hatte Morau Spontankrebs bei weißen Mäusen übertragen und zwar gelangen ihm diese Versuche in acht Serien und mehr. Er hat darüber genau berichtet. Er fand auch schon die Tatsache, daß die Tumoren rascher wachsen bei weiteren Transplantationen (les tumeurs prenaient un développement beaucoup plus considérable que dans les premières séries). Gerade

auf diese Versuche wies ich im obengenannten Vortrag 1901 hin, um die Aufmerksamkeit von neuem auf das Vorkommen bei weißen Mäusen zu lenken. Jensen hat dann diese Versuche wieder aufgegriffen und löste damit die moderne **experimentelle Mäusekrebsforschung** aus, unter deren Ära wir jetzt stehen. Jensens so großes Verdienst ist es, damit zugleich die Frage der Immunität in den Kreis der Forschungen gezogen zu haben. Seitdem sind von verschiedenen Autoren und in verschiedenen Ländern diese Mäusekrebsübertragungen mit dem größten Eifer fortgesetzt worden, wie von Ehrlich, Bashford, Michaelis, Borrel usw. Ebenso ist der Rattenkrebs in Kurs gekommen, auch hier sind Übertragungen gelungen, so von Loeb, Michaelis, Flexner und Jobling. Man sieht, wie wichtig es ist, — einen Punkt, den ich immer wieder betone — die Forschung mit dem praktischen Leben zu verbinden. Diese Tumoren sind selbstverständlich auch schon früher vorgekommen, aber man hat sie nicht beachtet, gefordert. In den Besitz solcher Spontantumoren zu gelangen, ist nur dann möglich, wenn man sich mit den Züchtereien in Verbindung setzt und weiter mit den Schlächtereien von Geflügel, Schlachthäusern, Wildhändlern usw. In den klinischen Instituten würde man jedenfalls ihrer nur sehr selten habhaft werden.

Vor allem im Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. sind in umfassender Weise Mäusekrebstransplantationen vorgenommen worden. Es gelang in der Zeit von ca. vier Jahren nahezu 300 mit Primärtumoren behaftete Mäuse zu beschaffen. Diese Tumoren bilden eine genetisch und histologisch einheitliche Gruppe in allen Übergängen vom Adenom bis zum Karzinom. Es gelang die Virulenz in einzelnen Stämmen allmählich so zu steigern, daß zirka 90 % bei den Versuchen angingen, und eine ganz außerordentliche Wachstumsenergie sich zeigte. Dabei wurde auch eingehend die Frage der **Immunität** geprüft. In mehr als der Hälfte der Fälle gelang es, Immunität bei Neuinfektion zu erzielen gegen hochvirulentes Tumormaterial. Wenn auch anfangs Einspruch erhoben wurde, daß man es beim Mäusekrebs nicht mit dem wirklichen Krebs zu tun habe, so kann nach den genauen histologischen Untersuchungen heute kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß der Mäusekrebs in seinem Wesen mit dem Menschenkrebs identisch ist, mögen auch Abweichungen in betreff des infiltrierenden Wachstums, der Metastasenbildung usw. vorliegen. Auch ähnliche Zelleinschlüsse sind in den Krebszellen gefunden worden, ohne daß sie zur Klärung derselben endgültig beigetragen haben. Es ist nicht gelungen, dieselben zu züchten oder den Entwicklungszyklus des Erregers aufzudecken. Ja, bei allem hohen Interesse an diesen Mäusestudien, sagt Jensen resignierend: „Fraglich sei

es, daß sie Licht über die Ätiologie des Karzinoms bringen werden.“ Man hat es eben bei der Transplantation mit „**fertiger Ware**“ zu tun. Das ist nach meiner Ansicht ungefähr so, wie man früher Malariablut in Menschen einspritzte und so Malaria erzeugte. Wenn man sich mit diesem Experiment beruhigt hätte, würde man nie den Erreger der Malaria festgestellt haben. So hat auch die exakte experimentelle Kankrologie die Frage des Krebserregers bisher nicht lösen können. Nicht einmal ist das erreicht, daß alle nunmehr überzeugt sind: „Es ist ein Erreger der Grund des Karzinoms“; es handelt sich in Zukunft nur darum, denselben sicher festzustellen. Nach wie vor besteht **Zweifel an der parasitären Ursache**. Ja, wie schon eingangs erwähnt, wird die spontane (zelluläre) Vorstellung von der Krebsgenese wieder genährt. Und zwar geht dieselbe hauptsächlich aus von der Residenz der Immunitätsstudien. Wie ich schon früher ausführte, daß Virchow viele Dinge von vornherein mit pathologischem Vorurteil ansah, so läßt sich auch verstehen, daß ein Forscher, dessen Vorstellungskreis die Toxin- und Immunitätsvorgänge umfaßt, seine Ansichten auch auf das Krebsproblem anwendet, eine Avidität der Zelle konstruiert. Es kann nicht wundernehmen, wenn dadurch auch die Anschauungen der Ärzteswelt wieder beeinflußt werden. Ist man ein praktisch überzeugter Anhänger der parasitären Theorie, so muß man sich eingestehen, daß die internationale Konferenz in Heidelberg bei aller Anregung, die sie gegeben hat, der parasitären Sache eher geschadet als genützt hat. Denn was sind subjektive Meinungen oder Ansichten von Autoritäten bei einem so schwierigen Problem, wie dem des Krebses. Mögen Professoren der Chirurgie, inneren Medizin, Gynäkologie vorzügliche Meister ihres Faches sein, — entscheidend sind derartige Vota nicht. Das ist und bleibt theoretisierende, spekulative Kankrologie. Anders bewerte ich die Theorien nicht. Über das Krebsproblem etwa durch ein Plebiszit von autoritativen Ansichten abzuurteilen fördert die Sache keineswegs. Große Mediziner waren von jeher zwar Wissenszentra aber auch in gewisser Beziehung Hemmungszentra. Mir ist in dieser Hinsicht im Gegenteil die nüchterne praktische Beobachtung eines Arztes viel mehr wert, der sagt: In diesem Jahr habe ich in dem dortigen Dorfwinkel hintereinander vier Magenkrebs oder vier Uteruskrebs in benachbarten Häusern beobachtet; ich habe dieselben nach der Klinik geschickt, die Diagnose ist dort histologisch bestätigt worden; oder: In dem Hause dort ist nun schon hintereinander der dritte Krebs vorgekommen, oder: In dem Bureau starb ein Beamter an Krebs, seine beiden Vorgänger sind ebenfalls an Krebs eingegangen, oder: In diesem Jahr habe ich nun schon den zweiten Fall, wo zuerst der eine Ehegatte, dann in einem viertel bis einem halben

Jahr darauf der andere karzinomatös erkrankte, beide hatten offene Krebse usw.

Kurz — für mich als Realkankrologen existiert eine anaplastische, kataplastische, idioplastische, befruchtete, neoplastische Zelle nicht: Ich bekenne mich nur zu einer parasitär gereizten Zelle. Langes und breites hat man gesprochen über die Unterschiede von Transplantation und Infektion. Für mich steckt in den übertragenen Tumorpartikelchen der Parasit, auch wenn er nicht darin charakteristisch färbbar und in Reinkulturen züchtbar ist. Man hat gesagt, wenn es ein Parasit wäre, so müßte er ganz andere biologische Eigenschaften haben wie die uns bekannten Erreger, so müßte auch das Verhältnis zwischen Zelle und Parasit ein ganz anderes sein usw. — zu dieser Vorstellung bin ich im Laufe der Zeit schon lange gekommen. Er muß *toto coelo* von den uns bekannten Schmarotzern verschieden sein. Eine Reinkultur von „lauter Vogel-
augen“, von einer konstanten Form sind *pia desideria*. Bei der Verschiedenheit der Ansichten, in tanto rerum discrimine, prüfte ich nochmals, ob denn unsere landläufigen medizinischen Anschauungen über Parasitismus, Invisibilität der Erreger, Züchtung, Reiz-, Toxinwirkung, Symbiose, Dualismus von Karzinom und Sarcom, Gut- und Bösartigkeit der Tumoren usw. zu Recht bestehen. Kommt es nicht vielmehr darauf an, aus den **Einschlüssen** wie bei der Klärung der Gregarinen, Coccidien, Malariaparasiten, den **Entwicklungszyklus** klar zu legen, den lebenden Stadien und der Sporenbildung mehr das Augenmerk zuzuwenden. Ich brach mit den vulgären Anschauungen der Schulmedizin und Schulbakteriologie, studierte noch einmal bis ins Detail die Pilze, vor allem die Pigment-, Ferment- und Sporenbildung derselben und beschloß, noch einmal mit gereiften und geklärten Anschauungen an die Sache heranzugehen, mein eigener Kankrologe zu werden — autoritäts- und dogmenfrei.

Kapitel III.

Der Krebserreger und sein Entwicklungszyklus.

Ich legte mir zunächst die Frage vor: Ist Kochs Dogma von den drei Forderungen allgemein für alle Erreger richtig? besonders die Forderung der **Reinkultur von Parasiten**? Wir kennen eine ganze Reihe von anerkannten Infektionskrankheiten, wo es trotz aller Bemühungen nicht gelungen ist, die betreffenden Erreger in Reinkulturen zu züchten. Niemand hat bei der Malaria, niemand bei den akuten Exanthemen, niemand bei der Rinderpest und anderen Tierseuchen Reinkulturen darstellen können. Niemand hat Sporozoen rein kultiviert. Das macht sehr stutzig. Es gibt zwar immer Ärzte, welche bei der Ansicht verharren, daß wenn dies auch heute nicht gelingt, es bei weiterem Fortschritt gelingen wird und muß. Das ist eine irrige Vorstellung, wie wir später bei Besprechung des Parasitismus noch sehen werden. Wir müssen uns darin fügen, daß nicht alles das möglich ist, dessen Ausführbarkeit man sich theoretisch vorstellt. Man muß auch unterscheiden zwischen „vermeidbar“ und „heilbar“. Wo steht geschrieben, daß alle Krankheiten heilbar sind? Ich bin dieser Hoffnung nicht; ebenso glaube ich nicht, daß es gegen jede Infektionskrankheit ein wirksames Schutzmittel geben muß. Sind sie doch in bezug auf Toxinbildung, Gefährlichkeit, Immunität usw. außerordentlich verschieden. Es gibt sonder Frage Grenzen unseres medizinischen Tuns. Es herrscht zu sehr das schablonenhafte Denken vor. Lediglich dem schablonenhaften Denken ist es auch zuzuschreiben, daß das Dogma von der Reinkultur jedes Erregers in den Köpfen der Ärzte spukt. Es ist so sehr in die Ideenwelt der orthodoxen Bakteriologen und vieler Ärzte eingedrungen, daß man diese Forderung strikt stellt. Den stärksten Ausdruck hat das gefunden in den Ausführungen Orths über das Wesen des Krebses. Er fordert nicht nur eine Reinkultur des Krebserregers, sondern auch für jede Art des Karzinoms Plattenzell-, Zylinderzellkarzinom usw. Man hält das nach den Erfahrungen bei

den Spaltpilzen einfach für etwas selbstverständliches. Nun wird jemand einwerfen, daß doch bereits bei einzelnen **Protozoen** Kulturen gelungen sind. So z. B. bei den Amöben; ich habe dieselben selbst in meiner Schrift „Die Amöben vom kulturellen Standpunkt“ zusammengestellt. Unzweifelhaft lassen sich derartige Kulturen darstellen, aber sie sind niemals ganz frei von Bakterien. In den letzten Jahren haben Novy und Mac Neal das Rattentrypanosoma auf Blutagar (Ratten- oder Kaninchenblut) künstlich gezüchtet. Schwerer gelang die Züchtung der Naganatrypanosomen; sie wuchsen spärlicher auf dem künstlichen Nährboden. Sie gedeihen in der Tat, eine Zeitlang fortgezüchtet, außerhalb des Körpers, aber im allgemeinen ist dies später nur eine kümmerliche Züchtung. Amöben und Trypanosomen sind sicher Protozoen, ihre tierische Natur und ihre Stellung im System steht unzweifelhaft fest. Noch niemals aber sind fortlaufende Reinkulturen von Sporozoen erreicht worden. Die Kultivierung des Erregers der Lungenseuche der Rinder ist auch nur eine kümmerliche Fortzüchtung. Der Schluß, daß, weil man Protozoen auf künstlichem Nährboden züchten kann, dies auch bei **Sporozoen** möglich sei, ist ein irriger. Denn Sporozoen sind, wie wir später sehen werden, keine wahrhaften Protozoen. Sie gehören einer besonderen Parasitenklasse an; es sind Zellparasiten, die sich auf anorganischem, zellfreiem Nährboden ohne weiteres nicht so wie Spaltpilze kultivieren lassen. Das halte ich für einen kapitalen Unterschied, den wir uns endlich einmal klar machen müssen. Aus einigen Äußerungen in Schaudinns Schriften ersehe ich, daß auch er diese Gebilde nicht für züchtbar hielt. Bei den akuten Exanthemen ist man ganz zweifelhaft geworden, und auch Loeffler erklärt resignierend nach jahrelangen eifrigen Bemühungen in bezug auf den Erreger der Maul- und Klauenseuche, es sei fraglich, ob er überhaupt züchtbar ist. Kein Zweifel, diese Art Parasiten bedürfen zum Fortkommen der lebenden Epithelzelle, oder überhaupt der Anwesenheit von Zellen; vom Züchtenwollen einer „konstanten Form“ kann gar keine Rede sein, da diese Lebewesen einen Entwicklungszyklus von verschiedenen Formen durchmachen.

Wenn sie nun auch nicht rein zu kultivieren sind, sind sie mikroskopisch auch nicht **sichtbar**?

Obwohl die Idee des Filtrierens auch schon früher angeregt war, so ist es doch Loefflers großes Verdienst, diese Frage in bezug auf die Kleinheit dieser Art Erreger zuerst inauguriert zu haben. Bei seinen Studien über die Ursache der Aphthenseuche hatte er festgestellt, daß die Blasenlymphe, durch ein Porzellanfilter filtriert, auch noch in dieser Filtrierung imstande ist, bei Impfungen an Tieren das

typische Bild der Maul- und Klauenseuche zu erzeugen. In diesem Filtrat lassen sich auf keine Weise selbst bei der stärksten Vergrößerung Erreger feststellen. Er schloß daraus, daß dieselben so klein sind, daß sie mit unseren jetzigen optischen Instrumenten nicht mehr sichtbar sind. Ist diese Schlußfolgerung gerechtfertigt? Nach der Feststellung bei der Aphthenseuche wurde auch bei anderen, unbekannten Erregern die Frage der **Filtrierbarkeit** geprüft. Es zeigten sich dabei noch wieder Unterschiede betreffs der Durchgängigkeit, je nachdem man Filtrierpapier, Chamberland-, Berkefeldfilter anwendet, welche Marke? bei welchem Druck? usw. Daraus erklären sich mehrfach differente Angaben, ob durch Chamberland- oder Berkefeld filtrierbar usw. Auch die Verdünnung, Vorbehandlung des zu filtrierenden Materials spielt dabei eine Rolle. So erwiesen sich im Laufe der letzten Jahre als filtrierbar das Virus der Vaccine, der Schafpocken, der Lyssa, der Peripneumonie der Rinder, der Hühnerpest, der afrikanischen Pferdesterbe usw. Selbst das Virus der Taubenpocke stellte sich nach den Untersuchungen von Marx und Sticker als filtrierbar heraus, ebenso das des Epithelioma contagiosum nach Experimenten von Juliusberg. Unter den Pflanzenkrankheiten war dies der Fall bei den Erregern der Mosaikkrankheit der Tabakpflanzen.

Diese Tatsachen gaben allerdings Veranlassung, daran zu denken, daß derartige Erreger unendlich klein sein müßten, aber nicht Grund zu der strikten Behauptung, daß z. B. die Molluskumkörperchen nicht die Erreger sein könnten, weil das Virus filtrierbar ist. Solche Behauptungen sind in betreff der Molluskumkörperchen von Michaelis, in betreff der Negrischen Körperchen von Schüder in der Tat aufgestellt worden. Sie sind diktiert vom einseitigen bakteriologischen Standpunkt, von der Annahme, daß man es bei diesen Lebewesen nur mit einer Form zu tun habe. Sie verkennen vollständig das Wesen dieser Art Erreger.

Wie liegen nun optisch die Verhältnisse in betreff der Größe dieser **invisiblen Gebilde**?

Die Grenze der Sichtbarkeit beträgt nach Helmholtz $0,21 \mu$. Wie steht es nun mit der Filtrierbarkeit kleinster uns bekannter Mikroben? Nach Esmarchs Versuchen ging *Spirillum parvum* nicht bloß durch Berkefeld-, sondern auch durch Chamberlandfilter. Er stellte die Länge desselben auf 1 bis 3μ , die Dicke auf $0,1$ bis $0,3 \mu$ fest. Auch Schaudinn hat nachgewiesen, daß Protozoen unter Umständen das Filter zu passieren vermögen, daß gewisse kleine Formen ihrer verschiedenen Entwicklungsstadien sehr wohl ultramikroskopisch sein können. Man muß auch erwägen, daß derartige Gebilde von weicher proto-

plasmatischer Substanz leichter durchgehen können, besonders wenn Atmosphärendruck dabei mitwirkt. Als das Ultramikroskop bekannt wurde, hoffte man nähere Aufklärung. Man sieht auch in den anscheinend homogenen Medien kleinste Corpuscula, aber über ihre morphologische Beschaffenheit, über die Biologie der betreffenden Erreger hat sich nichts Endgültiges daraus eruieren lassen. Damit sei nicht gesagt, daß optische Vervollkommnungen, die Dunkelfeldbeleuchtung, uns schließlich noch weiter bringen können, aber ich bestreite auf das Entschiedenste, daß die eigentlichen Keime zu den Invisiblen gehören müssen. Ich habe schon in den Sitzungen des Komitees für Krebsforschung bei Besprechung der Vogeläugen, Guarnierischen Körperchen usw. wiederholt betont, daß auch die kleinsten Formen, die wir sehen, mit dem Erreger zu tun haben können. Was wir mikroskopisch anscheinend nicht nachweisen können, repräsentiert nur die aller kleinsten Stadien des Zyklus. Wer die Größenschwankungen des Malariaparasiten vom Eindringen der Merozoiten in die roten Blutkörperchen bis zu den großen Cysten in der Anopheles bedenkt, wer fortwährend mit den Pflanzenparasiten, speziell den Phykomyceten zu tun hat und beobachtet, daß hier ganz kleine Schwärmerformen vorkommen, bis zu 100, 150 und 200 μ großen Dauersporen, kann sich der Ansicht nicht verschließen, daß bei diesen Erregern in betreff der einzelnen Stadien ein genetischer Zusammenhang obwaltet. Aller kleinste submikroskopische, dem Zellparasitismus angepaßte Körperchen können eben zu mittleren und größeren Formen auswachsen, hyaline stark lichtbrechende zu gekörnten und kernhaltigen Gebilden, gar nicht oder schlecht färbbare zu färbbaren, pigmentlose zu pigmentierten Gebilden, vegetative zu Cysten und Dauerformen sich umgestalten. Und regelmäßige, normale können unter anomalen Bedingungen pathologisches Aussehen annehmen sowie chemische Alterationen erfahren. Ich erinnere an die pathologischen Formen der Sporocysten der Coccidien in bezug auf Form und Zahl, an die pathologischen Sporen bei den Myxosporidien usw.

Wenn aber keine Reinkultur im Sinne der Bakteriologie möglich ist, sollte der Erreger nicht wenigstens **fortzüchtbar** sein? Sollten nicht aus den invisiblen Formen schließlich sichtbare und weitere Entwicklungsformen sich züchten lassen. War es doch bei dem Malariaerreger, der doch auch nicht kultivierbar ist, gelungen, im Mückenkörper den unumstößlichen Beweis zu erbringen, daß hier der Zyklus eines bestimmten Parasiten vorliegt? Dahin spitzte sich mein Ideengang zu und ich ging an diese schwierige Frage intensiver heran. Meine zuerst unternommenen Versuche, ob in analoger Weise bei Fliegen, Mücken, Wanzen, die an Krebsaft und Krebsblut gesogen

hatten, ein anderes Entwicklungsstadium nachzuweisen sei, waren bisher negativ. Ich kalkulierte, daß, wenn im Krebsstoff oder in Tumorstückchen ein *Contagium vivum* vorhanden ist, dieses am ehesten unter denselben Bedingungen wie sie im Körper bestehen, weiter wachsen müßte im eigenen Gewebe. Diese setzte ich in dreierlei Form: 1. im **hängenden Tropfen** im Thermostaten, 2. in mit steriler Kochsalz-Glyzerinlösung beschickten Präparatengläschen, welche steril entnommenes, kleingestückeltes Tumorgewebe enthalten und mit Watteverschluß bedeckt sind (**längere Mazeration**)*), 3. in steril entnommenem frischen Tumorgewebe und langsamer Austrocknung in mit Watteverschluß und Gummikappe bedeckten Präparatengläschen (**autohistale Fortzüchtung und langsame Exsikkation**). Methode Nr. 1 und 2 bei Körpertemperatur, Nr. 3 bei primärer Körper- und folgender Zimmer-temperatur.

Ich ging von der Voraussetzung aus, Zusätze von krebskranken oder gesunden Menschen bei diesen Fortzüchtungsmethoden auszuschließen, damit ein irgendwie differentes Medium, ein etwaiges Agens nicht störend in den Gang der Entwicklung eingreifen könnte.

Die zahlreich fortgesetzten **Beobachtungen im hängenden Tropfen** bei Körpertemperatur mit Krebsstoff hatten folgendes Resultat:

Abgesehen von den veränderten Tumorzellen, Kernen und Kernkörperchen, verfetteten und gequollenen, in einander geschachtelten Zellen, roten und weißen Blutkörperchen usw., welche das mikroskopische Bild darbietet, richtete ich mein Hauptaugenmerk hauptsächlich auf fremdartige Formerscheinungen, auf Vermehrung bestimmter Gebilde und auf Bewegungserscheinungen. Molekularbewegung, Bewegung der Stechapfelformen roter Blutkörperchen usw. blieben außer Betracht. Man beobachtet nach einiger Zeit kleine 2—4 μ große, hyalin glänzende, homogene oder leicht gekörnte, scharf umschriebene, runde Körperchen, solitär oder in Gruppen, welche erst mit den Tagen in die Erscheinung treten. Einzelne derselben zeigen Bewegung und eilen durch das Gesichtsfeld. Manche Formen haben einen hellglänzenden Kern. Durch Osmium werden diese stark lichtbrechenden Körperchen nicht geschwärzt, auch anderweitig geprüft erweisen sie sich nicht als Fettkörperchen. Außer diesen Gebilden finden sich größere (zirka 15—20 μ) rundliche, mit einfacher oder doppelter Kontur, gefüllt mit gelblichen, unregelmäßigen Körnchen. Manchmal am ersten Tage, manchmal später, bei Beobachtung im hängenden Tropfen, bemerkt

*) Ich verwende Präparatengläschen von 7 cm Länge und 2½ cm Breite. Die Lösung besteht in: Natr. chlorat. 0,5, Glyzerin 0,25, Aqua destil. 100,0.

man in diesen Gebilden zuerst peripherwärts eine schwärmende, wimmelnde Bewegung, zuweilen entsteht plötzlich gleichsam ein Aufkochen. Die Kontur wird unregelmäßig und nach einiger Zeit schwärmen kleine Körperchen an einer Stelle aus, erst aus der Peripherie, später aus dem Zentrum. Dieses Herausschwärmen macht durchaus den Eindruck von aktiven Bewegungen, wie der Geübte dies von dem Schauspiel der Schwärmsporen bei Chytridiaceensporangien kennt. Es ist darin die Flüssigkeit auch so gering, daß nicht erklärt werden kann, wie dieses Hervortreten so impulsiv sein kann. Dieses Spiel des Austretens kann stundenlang dauern. Schließlich ist die Zellkapsel leer und erscheint wie eine glashelle Kugel, die allmählich zu schrumpfen beginnt. Einzelne der ausgetretenen Körperchen haben einen kleinen Ansatz; ein Teil schwärmt manchmal noch eine Zeitlang um die Kapsel herum und kommt allmählich zur Ruhe, zwischen dem Zelldetritus sich verlierend, wo sie dann einzeln oder in Gruppen lagern. Ich bemerke, daß diese gelblichen Gebilde, geprüft, verfettete Zellen oder Zellen mit Coccen nicht sind. Nach meiner Beobachtung wachsen diese Schwärmer, zur Ruhe gekommen, zu den vorher beschriebenen größeren Körperchen aus. Diese Ermittlungen sind wiederholt an den verschiedensten Präparaten, die tage- und wochenlang im Thermostaten gehalten wurden, im hängenden Tropfen gemacht worden. Eine Teilung der starklichtbrechenden Körperchen habe ich nicht wahrgenommen.

Nimmt man nach 8—14 Tagen aus der **Macerationsflüssigkeit***) nach vorheriger Umschüttelung des Präparatengläschens Tropfen und untersucht dieselben hängend im Thermostaten, so sieht man neben histologischen Elementen kleine, stahlglänzende, homogene oder feingekörnte runde, scharfkonturierte Formen von 2—6 μ Größe, deren einige schnell durch das Gesichtsfeld sich bewegen. Nach zirka 3—4 Wochen bemerkt man größere, zum Teil gekörnte und mit Vakuolen versehene Formen, welche deutlich im Thermostaten amöboide Bewegung zeigen, gestalt- und ortsverändernd. Die ausgestreckten Pseudopodien sind meist stumpf und kurz. Teilungen wurden nicht beobachtet, auch keine Knospenbildungen, ebenso nicht ein wirkliches plasmodiales Zusammenfließen. Schwache Methylenblaulösungen er-

*) In liebenswürdiger Weise haben mir Material zur Verfügung gestellt, dafür Dank den Herren Professor Friedrich-Greifswald, Geh.-Medizinalrat Professor Schütz-Berlin, Professor Alberti-Potsdam, Professor Beumer-Greifswald, Geh. Sanitätsrat La Pierre-Potsdam, Professor Wolff-Hermannswerder bei Potsdam, Sanitätsrat Dr. Riese-Groß-Lichterfelde, Dr. Anton Sticker-Berlin (Chirurgische Klinik), Dr. Berndt-Stralsund, Vorsteher der chirurgischen Abteilung des städtischen Krankenhauses usw., die Schlachthausdirektoren in Finsterwalde, Potsdam, Stralsund usw.

leichtern die Beobachtung; durch Alkoholeinwirkung schrumpfen diese Gebilde. In weiteren Präparaten treten zutage auch ruhende Cysten- und doppelkonturierte Formen, einzeln oder in Gruppen vereinigt. Auch große Formen mit eigentümlich verschlungenen Linien im Innern kommen zu Gesicht, welche einen segmentierten oder strahligen Eindruck machen. Sodann trifft man in älteren Kulturen auch Cysten mit körnigem Inhalt und größeren rundlichen Kügelchen, die auf Druck platzen und in sich bewegende, schwärmende Körperchen zerfallen.

Während die beim ersten und zweiten Verfahren beobachteten ruhenden und beweglichen Gebilde farblos sind, bieten die beim dritten Verfahren oder autohistalen Fortzuchtung von Krebstumorstückchen auftretenden Körperchen ganz auffallende und abweichende Erscheinungen dar, nach Form und Farbe. Hierbei handelt es sich nicht um bewegliche Dinge. Es treten hierbei auf **gelb und kastanienbraun gefärbte, größere Gebilde** von rundlicher und eckiger Gestalt. Wenn man nach zirka sechs Tagen vom Rande der breiigen und spröden Tumorstückchen mit der Platinanadel Material entnimmt und ungefärbt in physiologischer Kochsalzlösung untersucht, so fallen vor allem in die Augen — in jedem einen Präparat mehr, im andern weniger oder garnicht — größere (zirka 20—25 μ und mehr) kastanienbraune, rundliche, ovale oder unregelmäßig rundliche Körperchen von meist doppelter Kontur. Die Außenhülle erscheint mehr hell, der Inhalt ist gelbbraun gefärbt, der Rand ist glatt oder radiär gestreift und man bemerkt zuweilen an dem von der Membran zurückgezogenen Innenkörper in regelmäßigen Abständen oben und ringsherum Stacheln. Diese größeren braunen Körperchen liegen meist zu mehreren, oder öfter in Haufen bis zu 20—30 und drüber dicht zusammen. Einzelne derselben sind im Innern gekörnt, andere von runden, linsenförmigen Körperchen gleichmäßig erfüllt, in einzelnen bemerkt man unter unregelmäßig rundlichen Gebilden auch radiäre braune mit blasserem Körperchen gemischt. Manchmal auch daneben. An einigen dieser Braunkörperchen erscheint der Rand aufgerissen, wie aufgespalten, der Inhalt zum Teil leer. Auch ganz leere blasse, fahle Körperchen beobachtet man an einzelnen Stellen, wie überhaupt die Farbe vom hellgelb bis zum dunkelbraun variiert. Bei den letzteren ist der Inhalt weniger deutlich oder manchmal gar nicht unterscheidbar. Auch die Größe differiert ebenso wie die Gestalt. Ferner begegnet man amorphen vieleckigen braunen Gebilden von wechselnder Größe. Diese Gebilde sind gegen Säuren und Alkalien sehr resistent; nach Ätherzusatz verändern sie sich nicht. Eine Verwechslung mit Stechapfelformen von Erythrocyten, Fettkristallen, Leucinkugeln, Tyrosinkristallen, Klumpen von Blutpigment, verhornten, hyalinen, stacheligen

Epithelzellen, Mastzellen, Steinzellen usw. ist ausgeschlossen — es sind ganz eigenartige Gebilde von charakteristischer Form und Pigmentierung. Ich bemerke noch, daß man zuweilen um oder neben den Konglomeraten dieser Braunkörperchen ganz ungewöhnliche Gebilde zu Gesicht bekommt, ebenfalls von gelblicher oder mehr abgeblaßter gelblicher Farbe, welche ein dünnes netzförmiges, retikuläres Aussehen haben, deren Räume leer oder mit den vorher beschriebenen braunen Körperchen gefüllt sind. Man möchte zuerst an Verunreinigungen denken, aber man findet sie wenn auch selten in einzelnen Präparaten von demselben retikulären Gefüge. Man braucht keine künstliche Färbung zur Darstellung dieser sogenannten **Corpora flavo-fusca**; am besten, wenn man sie in physiologischer Kochsalzlösung frisch untersucht. Irgendwelche Bewegungserscheinungen am Rande oder im Innern beim frischen Präparat sind nicht wahrzunehmen, wohl aber ist es mir einige Male gelungen, bei längerer Beobachtung im Wärmemikroskop zu sehen, daß einzelne dieser größeren Formen auf Druck platzten und runde kleine Körperchen austraten. *)

Aber was bedeuten diese „Corpuscula flavo-fusca?“ Wie kommen diese in das Tumorgewebe, das unter allen antiseptischen Kautelen entnommen, aufbewahrt und untersucht wurde? Wie ist ihre Genese? Sind dies Degenerationsformen?

Ich suchte nach Analoga in der Bakteriologie. Da durchblitzte mich ein Gedanke und ich dachte an die gelbbraunen Körperchen der Malaria-mücken, jenen Gebilden von ganz außergewöhnlicher Pigmentierung; dies war ein Scheinwerfer in das Dunkel der Krebsätiologie; außerdem zog ich andere derartige Pigmentierungen zum Vergleich heran. Was zunächst die **gelbbraunen Körperchen in der Malaria-mücke** anbelangt, so fand bekanntlich Roß an der Darmwandung von Mücken, die mit *Proteosoma* infiziert waren, außer den Cysten, welche die Keime enthalten, auch solche, welche nur einige größere dunkle Gebilde in sich bargen. Diese Gebilde widerstanden sowohl der Fäulnis wie den Verdauungssäften der Mücken. In der feuchten Kammer hielten sie sich wochenlang unverändert. Roß nannte sie **black spores**. Grassi bestätigte diese gelbbraunen Gebilde auch bei der *Anopheles* und untersuchte dieselben genauer, wie auch Bignami und Bastianelli. Diese Körperchen treten auf in Form von mehr oder weniger ausgeprägten Stäbchen oder sie sind

*) Diese gelbbraunen Körperchen sind wegen ihrer Farbe, Schichtung und der radiären Streifung der Hülle unverkennbar und bedürfen nicht der Färbung und Abbildung. Wer sie einmal gesehen, erkennt sie leicht wieder. Da der Gehalt derselben nicht in allen Tumorteilen gleich ist, öfters auch fehlt, so rate ich, aus verschiedenen Teilen des Tumors Teile zu entnehmen und mehrere Präparatgläser anzusetzen.

mehr oder weniger rundlich, birnenförmig oder Sproßpilzen ähnlich. Auch S-förmig gekrümmte oder kommaartige Formen kommen vor, die ungefähr so lang wie ein Sichelkeim, aber nochmal so breit sind. Manchmal sind sie nur halb so lang und plump gebaut. Schon mit schwacher Vergrößerung können sie erkannt werden. In einer reifen Oocyste können ca. 40—50, in der Regel 15—20 liegen. Die ganz aus black spores bestehenden Cysten erscheinen geradezu schwarz. Es besteht kein Zweifel, daß dieselben sich aus Sichelkeimen entwickeln. Auch Ruge vertritt diese Ansicht; er konstatierte Cysten mit braunen und gelben Sichelkeimen sowie Übergangsformen zwischen den braunen und den schwarzen Körpern. Manche besitzen abwechselnd braune und gelbe, 2—3 Schichten, und haben einen farblosen zentralen Teil; manchmal erscheint derselbe mehr oder weniger rötlich. Außer im Magen kommen sie auch in den Speicheldrüsen vor. Grassi beobachtete auch geschrumpfte Kapseln. Er fand die gelbbraunen Körper nur im Winter bei freilebenden Anopheles. Nach ihm kommen noch zwei andere Parasiten bei Anopheles vor, die nicht malarisch sind und von derselben braunen Masse umschlossen werden. Es ist sehr bemerkenswert, sagt er, daß bei den letzteren Fremdlingen der Vorgang der Bildung einer braunen Hülle von dem Vorgang der Malariaparasiten nicht sehr abweicht. Roß hielt diese Körperchen für Sporen, Grassi für Degenerationsprodukte. Was sie bedeuten, ist noch unklar. Auffallend ist ihre starke Widerstandsfähigkeit. Ruge hielt sie im hängenden Tropfen bei Zimmertemperatur $\frac{5}{4}$ Jahr und länger unverändert; bei Bruttemperatur wurden sie schon nach 14 Tagen eiförmig.

Ich zog ferner zur Vergleichung heran die auffallenden **gelben und gelbbraunen Körper bei der Karpfenpocke**. Bei dieser Fischkrankheit, wobei *Myxobolus Cyprini* häufig gefunden wird, beobachtet man gelbe, unregelmäßig gestaltete, stark lichtbrechende, homogene Körper, in deren Innern meist feine Körnchen eines dunklen, braunen bis schwarzen Pigmentes liegen. Zuweilen können diese Körper das Innere bei der Karpfenpocke so stark ausfüllen, daß sie die Grundsubstanz vollständig verdrängt zu haben scheinen. Thélohan beschreibt sie als corpuscules irrégulièrement arrondis, de taille variable (20 bis 30μ en moyenne) remarquables par leur réfringence et leur coloration jaune. Diese gelben Gebilde sind so charakteristisch, daß sie gestatten, schon die Diagnose auf *Myxobolus* zu stellen, wenn die Bildung der *Myxobolus*sporen noch nicht oder nur in geringen Mengen stattgefunden hat. Nicht selten finden sich in denselben ein bis zwei *Myxobolus*sporen, oder die Sporen liegen nebenan. Es ist darüber ein Streit entstanden, ob diese Körperchen vom Parasiten oder dem Wirtsgewebe

herrühren. Thélohan hat sie zuerst mit einer Degeneration der Leberzellen in Berührung bringen wollen, aber der Umstand, daß in ihrem Innern häufig Sporen vorkommen, spricht für einen Parasiten. Dabei ist bemerkenswert, daß wenn öfters zahlreiche derartige gelbe Körper zu einer Cyste eingeschlossen werden und diese dann mit einander zu einem einheitlichen Klumpen verschmelzen, an diese Cyste noch nachträglich einige weitere gelbe Körper an der Peripherie angeschlossen sind und von einer Hülle umfaßt werden. Bei gesunden Fischen kommen diese Körperchen nie vor. Während diese Körperchen bei den Karpfenpocken kräftig gelb und ziemlich groß sind, sind sie bei der Barbensenche viel kleiner und haben eine braune bis rotbraune Farbe. Auch noch bei anderen Myxobolusaffektionen der Fische trifft man diese gelben Körperchen an.

Ich erinnere schließlich an die dunkle Färbung verschiedener Coccidien und Gregarinendauercysten, an **Coccidium fuscum** beim Schrotausschlag der Schweine, das im Dauerstadium eine dicke, braune gegen Chemikalien sehr resistente Schale besitzt, an die dunkel gelbliche Färbung der alten Molluscumkörperchen usw. Zum weiteren Verständnis dieser meist als Involutions- und Degenerationsformen angesehenen Gebilde sowie dieser gelbbraunen Pigmentierung halte ich es für notwendig, daß wir uns vorher mit dem Parasitismus näher auseinandersetzen. Ich muß etwas weiter ausholen, um mich verständlich zu machen. Die landläufigen Ansichten darüber bedürfen der Revision.

Ich bin nach jahrelangen Studien zu ganz anderen Ansichten gekommen und zwar auf Grund einer neuen Betrachtungsweise, welche ich den „**genetischen Parasitismus**“ nenne. Der große Gedanke Darwins ist noch lange nicht in seiner ganzen Tragweite ausgedacht. Der genetische Parasitismus, die Idee, wie ist der Parasitismus der Organismen entstanden, führt vielfach zu ganz neuen Fragestellungen und Gesichtspunkten. Ich kann hier nur kurz sein. Um die individuelle Existenz und die Erhaltung der eigenen Art zu sichern, sahen sich viele Organismen im Kampf ums Dasein gezwungen, auf oder in anderen Lebewesen sich anzusiedeln. Es gibt ebensowohl parasitisch lebende Pflanzen wie Tiere, die bei Pflanzen oder Tieren schmarotzen (Phytoparasiten und Zooparasiten). Der Parasitismus tritt bei sehr verschiedenen Arten und in sehr verschiedenem Grade auf. Allmähliche Zwischenstufen existieren von einfachen Vergesellschaftungen bis zu den Extremen des Schmarotzertums. Man kann nach von Graff unterscheiden: I. Auf Gegenseitigkeit beruhende Vergesellschaftungen; II. Vergesellschaftungen zu einseitigem Nutzen mit 1. ohne Schädigung des zweiten Gesellschafters, 2. mit Schädigung desselben, welch letztere

in verschiedener Weise erfolgen kann, einmal dadurch, daß dem Genossen ein Teil seiner Nahrung entzogen wird oder daß der Gesellschafter sich von Säften und lebenden Zellen des Genossen ernährt. Die letzte Kategorie umfaßt die echten Parasiten. Ich bezeichne als Parasiten Organismen, welche sich auf oder in bestimmten **anderen** Organismen aufhalten, um sich von lebender Substanz oder fertigen Nährstoffen derselben zu ernähren.

Temporärer und dauernder Parasitismus, Ecto- und Entoparasiten, obligatorischer und fakultativer Parasitismus, Parasitismus und Saprophytismus, Symbiose und Kommensalismus, Ecto- und Entosymbiose, Ecto- und Entokommensalismus usw. Das sind bekannte Vorstellungen.

Der Parasitismus ist außerordentlich **verbreitet** in der Natur. Er mag so alt sein, wie das Leben auf der Erde, da wir sehen, daß unter den niedrigsten der heutigen Pflanzen und Tiere Parasiten existieren, die auf oder in anderen ebenso einfach gebauten Organismen leben. Pflanzen, Tiere und Menschen haben sehr darunter zu leiden. Fast alle Tierklassen (ausgenommen Echinodermen und Coelenteraten) stellen parasitäre Vertreter; im Pflanzenreich sind von den Algen und Phanerogamen wenige Klassen parasitär, destomehr parasitär die Pilze (Schleim-, Spalt-, Phyco- und Mycomyceten). Es ist nicht Wunder bei dem innigen Konnex, in dem Pflanzen, Tiere und Mensch mit einander stehen. Der Zweck der bösartigen Form ist nicht klar. Man müßte sich auf einen teleologischen Standpunkt stellen, wenn man die virulenten Parasiten als Regulatoren der Vermehrung auffassen wollte. Auffallend ist allerdings bei den Insekten, daß jeder großen Insektenepidemie fast ausnahmslos eine Pilzepidemie entspricht. Bemerkenswert ist im allgemeinen, daß die Zahl der pilzlichen Parasiten der Tiere der Zahl der pilzlichen Schmarotzer der Pflanzen bedeutend nachsteht. Ganz außerordentlich mehr sind die Pflanzen von Parasiten befallen. Vielleicht findet dieses Phänomen darin seine Erklärung, daß die meisten Pilze die sauren Säfte der Pflanzen statt der alkalischen Säfte des Tierkörpers bevorzugen. Sodann kommt die höhere Temperatur der oberen Tierklassen in Betracht, die der Vegetation der meisten Pilze nicht entspricht. Und weiter mag von Einfluß sein die bessere Durchlüftung der pflanzlichen Organismen vermittelt des Systems der Interzellularräume. Wenigstens ist es merkwürdig, daß die insektenbewohnenden Pilze sich so schnell entwickeln, wodurch der ganze Körper bald total mumifiziert wird, z. B. die Raupen des Kohlweißlings beim Befallen von *Entomophthora radicans*.

Wenn man sich irgend etwas in der Welt erst allmählich entstanden und nicht geschaffen denken muß, so ist es der **Parasitismus**.

Es fragt sich daher vor allem, **wie ist derselbe geworden?** Wie sind die Parasiten in die Welt gekommen? Sollen etwa die verschiedenen Parasiten über die einzelnen Erdteile ausgestreut sein? Mit diesen und jenen Standorten? Eine solche Ansicht kann man nicht teilen. Wer das annähme, stellt sich auf Linnés Standpunkt, der den Ausdruck getan hat: „Wir zählen so viel Arten, wie das unendliche Wesen im Anfang erschaffen hat.“ Der systematische Standpunkt ist veraltet, die biologische und phylogenetische Forschungsweise ist vielmehr in den Vordergrund getreten. Unzweifelhaft ist das Schmarotzertum einer der artenbildenden Faktoren im Tier- und Pflanzenreich. Nicht alle Parasiten sind zu gleicher Zeit entstanden, sondern im Laufe der Erdgeschichte nach und nach. Es gibt ältere und recente Formen. Noch heute dauert der Prozeß fort. Wer sich von den Bakteriologen damit begnügt, die Parasiten einfach als „gegeben“ zu betrachten und ihre Biologie und Wirkungsweise zu erforschen, begeht auch ein verdienstliches Werk — aber er ist kein genetischer Denker, was jeder Naturforscher heute sein muß, will er zu einem tieferen Verständnis der Erscheinungen der Natur als einer großen Einheit und eines einheitlichen Zusammenhangs kommen. Bei aller Genialität auf dem Gebiete des Tatsächlichen vermag man Koch nicht als einen genetischen Bakteriologen zu bezeichnen. Ich bin durchaus nicht der Meinung, daß derartige Fragestellungen überflüssig sind; sie sind ebensowenig absurd, wie die Frage nach der Nabelbildung Adams. Wir werden später sehen, daß diese das Verständnis der Parasiten sehr erleichtern. Die logische Denkweise zwingt zu der Annahme, daß alle Parasiten von freilebenden Ahnenformen abstammen. Die Meinung, daß die Bakterien **Uroorganismen** gewesen sind, ist unhaltbar. Im Wesen des Schmarotzerlebens liegt es, daß die Schmarotzer von anderen Organismen die kohlenstoffreichen Verbindungen beziehen; letztere müssen also schon vorhanden gewesen sein. Es gehört dazu schon vorgebildete organische Materie, deren Produkte an die Anwesenheit von Chlorophyll geknüpft sind. Es können also Organismen wie die Spaltpilze, welche kein Chlorophyll besitzen — die an anorganische Nahrung angepaßten Nitrobakterien sprechen nicht dagegen — niemals Uroorganismen gewesen sein. Eine ganz andere Frage ist es, ob nicht die ursprünglich vorhandenen chlorophyllhaltigen Organismen den Chlorophyllgehalt im Laufe der Erdgeschichte eingebüßt haben, als sie sich an die schmarotzende Lebensweise gewöhnten. Dies ist zweifellos bei den Phanerogamen vorgekommen. Hier sehen wir, daß eine Pflanzenfamilie sich an das Schmarotzerleben allmählich gewöhnen kann und das Vermögen der Chlorophyllbildung nach und nach einbüßt.

Dabei können verschiedene Grade des Parasitismus eintreten. Familien wie die Rhinanthaceen oder die Lentibularieen, die noch Chlorophyll zur Ausbildung bringen, sind noch nicht in so hohem Grade zum Schmarotzertum übergegangen, wie z. B. die Orobanchen, bei welchen das Vermögen der Chlorophyllbildung bis auf geringe Reste abhanden gekommen ist.

Sodann ist das offenbare Nacheinanderentstehen der Organismen in Erwägung zu ziehen. Es gibt unter den Parasiten solche, die nur eine Tierklasse, die nur den Menschen befallen usw. Man fragt sich, wo vegetierten dann die bereits in der ersten Erdepoeche entstandenen kleinen Lebewesen in der langen Zeit, ehe die höheren Tiere, ehe der Mensch auf der Erde erschienen? Wo war denn der Syphiliserreger? Untätig? Die Annahme einer **gleichzeitigen Phylogenie** ist doch eine ganz willkürliche Annahme. Ein viel besseres Verständnis gibt doch die Vorstellung, daß die Parasiten sich aus freilebenden Organismen entwickelt haben, die sich auf lebende oder tote Materie setzten, sich den veränderten Lebensbedingungen anpaßten, Veränderungen eingingen in bezug auf ihre Ernährungs- und Fortpflanzungsweise, und daß diese sich auch auf die Nachkommen vererbten. Erst als die höheren Säuger und der Mensch auf der Erde erschienen, begann für dieselben der Parasitismus. Mag man über die Erklärung des Prinzips der Organismenreihe, besonders über die Mitwirkung der sexuellen Zuchtwahl anderer Meinung sein — ich bin kein Anhänger derselben, denn das Reich der höheren Pilze hat sich ja entwickelt ohne Sexualität —, aber ich bin Deszendenzler durch und durch und ein Vertreter des „Auseinander“. Ich habe früher dem Darwinismus viel Zeit geopfert und war eifrig bemüht, denselben auf eine experimentelle Basis zu stellen, neue Arten experimentell zu erzeugen. Besonders beschäftigten mich die Entstehung neuer Arten durch Bastardierung*).

*) Wie mächtig die Kreuzung im Pflanzen- und Tierreich sich als artenbildender Faktor erweist, zeigen die heutigen Ergebnisse. Man hat früher die Bastardierung zu eng und einseitig aufgefaßt. Die weitere Erkenntnis hat gelehrt, daß die Möglichkeit der Kreuzung viel größer ist, als man früher annahm, daß man auch die Fortpflanzungsverhältnisse bei den Bastarden, die Vererbung von Varianten unterschätzt hat. Die erzeugten Kreuzungen haben nicht bloß halb die Eigenschaften der Eltern. Hier tritt die größte Variation auf, wenn auch innerhalb eines gewissen Rahmens (Mosaikhybridismus); die neuen Exemplare erscheinen in mancher Hinsicht anders, in Größe, Gestalt, Farbe, zum Teil auch neuen Eigenschaften. Man muß unterscheiden spontane und künstliche Kreuzungen. Die Natur gibt meist nur in beschränktem Maße dazu Veranlassung, abhängig von den Standorten usw. Deshalb habe ich seinerzeit auf die künstliche Bastardierung und Befruchtung die vermehrte Aufmerksamkeit gelenkt. Ich wandte mich an die Gärtnereien, Züchtereien, biologischen Stationen, zoologischen Gärten usw. Sie hat den

Unzweifelhaft zählt auch diese zu den artenbildenden Faktoren. Ein Teil neuer Arten ist sicher darauf zurückzuführen; aber ebenso mächtig erweist sich die Akkommodation, die **Anpassung**. Auch diese läßt sich der experimentellen Methode unterziehen. Wir können hier nicht im allgemeinen auf die bei der Anpassung wirksamen Momente näher eingehen, uns interessiert hier speziell die Anpassung freilebender Organismen an das Schmarotzerleben. Es liegen hierbei zwei Möglichkeiten vor. Entweder sind die Freilebenden in den Tier- und Menschenkörper gelangt, haben sich angepaßt, gehen von Körper zu Körper über und sind selbst ausgestorben oder der Parasitismus besteht darin, daß freilebende Saprophyten oder auf lebenden Pflanzen parasitierende Arten gelegentlich in Tier oder Mensch gelangen, sich temporär anpassen, in diesem akkomodierten Zustand gar nicht in einen andern Körper übergehen können oder nur sehr selten. Letztere Art der Krankheitserreger existieren heute noch in der Außenwelt, machen draußen ihren Entwicklungszyklus durch, können draußen in der freien Natur existieren auch ohne Tier und Mensch, wie sie auch früher existiert haben ohne Tier und Mensch. Auf diese Art des Parasitismus lege ich ein besonderes Gewicht, weil vielfach die Meinung vorherrscht, daß auf Pflanzen lebende Parasiten Infektionen nicht hervorbringen können — Parasiten nicht nochmals parasitieren können.

Worin bestehen nun die **Veränderungen**, welche **parasitierende Organismen** erleiden? Auch hier finden sich graduelle Unterschiede, sie sind ausgesprochener bei den Ento- als bei den Ektoparasiten und verschieden, je nachdem die Organismen niedrige oder komplizierte sind. Sie zeigen sich besonders nach zwei Richtungen hin, nach der regressiven und progressiven Seite. Entweder werden Organe zurück-

Erfolg gehabt, daß jetzt im großen Maßstab, besonders in der Botanik, davon Gebrauch gemacht wird. Das ist bekannt. Wir verdanken dem künstlichen Hybridismus die Existenz tausender neuer Arten, namentlich unter den Blumen. Desgleichen habe ich vor Jahren die künstliche Befruchtung bei Säugetieren, wie Kaninchen, mit positivem Erfolg ausgeführt, und zwar mit meiner Methode der „seminalen Injektion“. Danach ist auch anderen die künstliche Befruchtung der Säugetiere, wie der Hunde usw. mehrfach experimentell gelungen. Diese Methode ist sicher ausführbar und wird nach meiner Hoffnung einmal später zur Aufklärung mancher merkwürdigen Tiere, die ganze Körperteile von anderen Tieren haben, noch eine Zukunft haben, wenn erst mein angeregtes Zentralinstitut für experimentellen Parasitismus und Transformismus vorhanden sein wird. Auch die Spezialinstitute werden sich erst allmählich entwickeln, wie die Spezialdisziplinen. Wie langsam und schwerfällig für den, der schneller vorwärts will, sich die Einsicht für diese Notwendigkeit entwickelt. Wären die nötigen Mittel vorhanden, könnte es jetzt schon geschehen. So aber muß erst wieder ein Späterer die Idee wiederholen und schließlich sehen, daß die Primäridee schon weit früher zurückdatiert. Das ist origineller Ideen Los.

und umgebildet oder neugebildet. Im allgemeinen prävalieren die Rückbildungen und Umbildungen, sie können die Jugendzustände und die fertig ausgebildeten Organismen betreffen. Um- und rückgebildet werden beim Übergang der Freilebenden in das Schmarotzertum hauptsächlich die Lokomotionsorgane; sie werden zu Haft- und Klammerorganen in Gestalt von Haken, Saugwarzen und Saugröhren, die Sinnesorgane können ganz wegfallen. Es stellen sich Schutzhüllen ein namentlich bei den Larvenformen (larvale Umbildungen). Vielfach anders gestaltet sich der Nahrungsapparat, da ja besondere Vorrichtungen zur Verdauung nicht mehr notwendig sind und die Aufnahme bei den Einzelligen durch Osmose erfolgt. Vor allem aber ändert sich die Fortpflanzungsweise. Außer Teilung, Knospung treten auf, Sporenbildung, geschlechtliche und ungeschlechtliche Fortpflanzung, Zwitterbildung, getrennt geschlechtliche Zeugung usw. Dazwischen schalten sich Ruhezustände ein und Cystenbildung. Mehrere Zeugungsmodi laufen nebeneinander einher; schon im Jugendzustand kann eine multiplikative Vermehrung sich einstellen, oft besonders bei den einzelligen Organismen wird eine ganz kolossale Nachkommenschaft erzeugt. Durch die damit verbundenen Wanderungen, aktiver und passiver Art, kommt es zu einem Generationswechsel und Wirtswechsel (Zwischen- und Endwirt) usw. Entsprechend den Veränderungen nimmt der ganze Entwicklungszyklus einen anderen Verlauf an und mit den anatomischen Formveränderungen gehen auch physiologische Anpassungen einher.

Sehr lehrreich sind die Anpassungen z. B. bei den Ameisen, Krebsen, Würmern und Schnecken.

Während bei den parasitischen Anpassungen die Rückbildungen prävalieren, treten bei den symbiotischen Anpassungen der **Ameisengäste** und Termitengäste mehr die Umbildungen zutage. Die größte Zahl derselben gehört zur Ordnung der Käfer. Sie zeigen einen hohen Grad der Anpassung an die myrmekophile und termitophile Lebensweise, Veränderungen der Färbung, dichtere Behaarung, Verbreiterung der Halsschilder, Umbildung der Fühler usw. Unmöglich können diese Arten erschaffen sein, sie haben sich vielmehr erst allmählich entwickelt, darunter sind Arten, welche rezente Fälle erkennen lassen. Bei den Gästen der Wanderameisen beobachtet man auch auffallend ähnliche Formen der alten und neuen Welt; diese merkwürdige Ähnlichkeit des äußeren Habitus beruht jedoch nicht auf einer näheren systematischen Verwandtschaft der betreffenden Käfergattungen untereinander; bei näherer Analysierung zeigt sich, daß dieselben nur die Anpassungscharaktere betrifft, die sich an verschiedenen Orten in gleicher Weise gestalteten. So sehen sich auch Einkapslungszustände

bei den parasitischen Würmern verschiedener Gattung sehr ähnlich. Es treten aber auch Formen bei den Schmarotzern auf, die mit den freilebenden Verwandten gar keine Ähnlichkeit mehr haben. Ganz abenteuerliche Formen beobachtet man bei den parasitären Krebsen wie bei den Chondracanthiden, Lernaeopodiden, indem der Körper seine Gliederung verliert, wurmförmig gestreckt, zuweilen sogar spiralig gedreht und durch zipfelförmige Fortsätze sowie bizarre Auswüchse noch abnormer gestaltet wird. Die freilebenden Spaltfüßler, die sogenannten Eucepoden unterscheiden sich von den parasitären Formen (Siphonostomata) durch ihre tiefstehenden saugenden Mundgliedmaßen, durch die unbestimmte Gliederung ihres Körpers, dessen Hinterteil oft verkümmert ist, durch die Umbildung der hinteren Füße zu Klammerorganen usw.

Bekannter sind die parasitären Formen der **Würmer**, ihre interessanten Anpassungserscheinungen, der Wirtswechsel usw. Hier ist die Kluft, welche diese Formen von den freilebenden Würmern trennt, oft sehr groß; aber trotzdem ist es gelungen, den Zusammenhang nachzuweisen und ihre Stammesangehörigkeit besonders mit Berücksichtigung der Larvenformen aufzudecken.

Interessant sind ferner die parasitischen **Schnecken**, welche auf oder in Echinodermen schmarotzen, als Ekto- und Entoparasiten. Auch hier beobachtet man Um- und Rückbildungen, welche Form und Bau des Schmarotzers je nach dem Grade des Parasitismus ganz verändern, ihm in manchen Fällen die typischen Organisationsmerkmale nehmen und ihn schließlich zu einem unförmlichen Eierschlauch degradieren. Ich erinnere an Johannes Müllers *Entoconcha mirabilis*, „welche alles von der Schnecke abgelegt hatte: Sinnesorgane, Fuß, Mantel, Leber, After, Herz und Gefäße, den Bau der Geschlechtsteile der Gasteropoden und der Mollusken überhaupt, ihre Lebensart, um vom Blut eines anderen Tieres zu zehren“. Doch genug des nicht krebsigen Exkurses in das Gebiet des Parasitismus, als Aufklärungsterrain der zweckmäßigen Anpassungen.

Ich habe diese Beispiele hier kurz angeführt um zu zeigen, wie mannigfach im **groben die Anpassungserscheinungen des Parasitismus im Tierreich** auftreten können und wie dennoch verschiedene Merkmale bestehen, welche die freilebenden Verwandten erkennen lassen. Wie steht es nun mit dem **Parasitismus im Pflanzenreich**? Lassen sich hier analoge Anhaltspunkte gewinnen? Hier treten uns die interessanten Erscheinungen der Anpassung von Wasserorganismen an die terrestrische Lebensweise entgegen. Dies zeigt sich bei der Entstehung der algenähnlichen Pilze, den Phykomyceten. Hier haben wir die Klasse der Zygo- und Oomyceten. Bei näherer Analyse der einzelnen Eigenschaften finden wir mannigfache Anklänge an gewisse

Klassen der Algen. Ihr Thallus besteht im vegetativen Zustand fast durchweg aus einer einzigen, meist sehr stark verzweigten Zelle. Bei den meisten Arten der Phykomyceten finden wir noch eine geschlechtliche Fortpflanzung, oft in allen Stadien der Reduktion, man sieht, wie allmählich die Sexualität überhaupt aufgegeben wird und dafür eine sehr weitgehende ungeschlechtliche Fortpflanzung in den Vordergrund tritt. Die Phykomyceten lehnen sich in bezug auf die geschlechtliche Fortpflanzung an die Algenklasse der Konjugaten an. Die Oomyceten zeigen deutliche Beziehungen zu den Siphonales, besonders zu den Vaucheriaceen. Sie stimmen mit *Vaucheria* nicht nur dadurch überein, daß sie, wie jene Gattung, ähnlich gebaute Antheridien und Oogonien besitzen, sondern auch dadurch, daß die ungeschlechtliche Vermehrung durch bewegliche **Schwärmer** erfolgt. Mehr schon an die terrestrische Lebensweise angepaßt sind die Peronosporaceen, welche auf vielen Landpflanzen parasitär und zum Teil wie *Phytophthora infestans* und *Peronospora viticola* als gefährliche Feinde der Kartoffel und des Weinstocks auftreten. Hier zeigt sich deutlich bei den einzelnen Arten immer mehr der Rückgang der Sexualität. Hier kommen die geschlechtlichen Schwärmsporen, die Spermatozoiden, nicht mehr zur Ausbildung, andererseits verschwinden auch die ungeschlechtlichen Schwärmsporen und aus dem Sporangium wird eine Conidie. Bei den Chytridiaceen ist ferner eine auffallend starke Reduktion des Mycels eingetreten, welches bei den meisten Arten nur äußerst schwach entwickelt ist, ja bei einzelnen Arten, wie wir später noch sehen werden, sogar völlig fehlt. Bei den Mycomyceten — dem größten Teil des Pilzreiches — ist schließlich das Mycel vielzellig. Hier finden wir ungeschlechtliche Vermehrung, die geschlechtliche Fortpflanzung ist fast völlig erloschen.

Ist das Fortschritt in der Entwicklung? Zweifellos ein Rückschritt, der nur im Parasitismus seine Erklärung findet. Wir haben uns so daran gewöhnt, unsere Vorstellungen von der Entwicklung alles Gewordenen mit der Auffassung zu verknüpfen, daß das höhergestellte aus dem Einfachen und Niederen seinen Ursprung genommen hat, daß es schwer hält, Ideen von der rückschreitenden Umbildungsweise Eingang zu schaffen. Parasiten sind rückgebildete Organismen, was aber nicht verhindert hat, daß auch sie sich durch immer neue Anpassungsbedingungen zu Tausenden von Arten ausgebildet haben.

Man ist daher nicht berechtigt, die Pilze als eine besondere systematische Klasse aufzufassen, wie dies z. B. mit den Helminthen früher geschehen ist, indem man dabei alle Fühlung mit der Zoologie verlor. Erst durch Carl Vogts Einschreiten wurden die Helminthen

als Tierklasse beseitigt, indem er die Gruppen dieser mit den nächst verwandten Tieren vereinigte (Plathelminthes, Nemathelminthes usw.). So kann man auch eine besondere einheitliche Pilzklasse nicht aufrecht erhalten, man muß auch hier die einzelnen Gruppen mit den freilebenden Verwandten in Beziehung bringen, aus denen sie hervorgegangen sind, — sie sind **polyphyletisch**.

Maßgebend sind dabei gewisse wiederkehrende Eigentümlichkeiten und atavistische Merkmale: vegetative Zustände der Schwärmer, Amöbenbildung, Sporenbildung, Pigmentbildung, Ruhestadien, Sporenzahl, Schwärmsporen- und Dauersporensorus, asexuelle und sexuelle Zustände, Chlamydosporenbildung, Conidien- und Sporangienbildung, Oidien- und hefeartige Sprossung, Sklerotien-, Kolbenbildung, Verzweigung, pleomorphische Fruchtformen usw.

Mit Berücksichtigung solcher Merkmale deuten, wenn wir die Parasiten kurz durchgehen, — ich greife nur einiges heraus — die Bakterien auf die chlorophyllhaltigen Schizophyceen; auch hier haben wir unter andern Teilungen nach zwei Richtungen des Raumes wie z. B. bei *Merismopodia* tafelförmige Kolonien sowie Teilungen nach drei Richtungen des Raumes würfelförmige Gestalt, Sporenbildung usw. Die Bakterien sind als die farblos parasitär und saprophytisch gewordenen Nachkommen der Spaltalgen aufzufassen. Ich halte es für durchaus irrig, das Umgekehrte anzunehmen und zu sagen, daß sie Urorganismen waren und sich nicht zu höheren Wesen fortentwickelt haben. Wie oft fehlt der Anschluß nach oben. Die Cilienbildung bei einzelnen Arten ist, wie wir später sehen werden, ganz anders aufzufassen und berechtigt uns garnicht, sie etwa phylogenetisch mit den Ciliaten in Verbindung zu bringen. Ebenso weist *Cladotrix dichotoma* auf die Spaltalgen hin, auch bei den *Scytonemaceen* haben wir unechte Verzweigung. Desgleichen deuten die *Chlamydobacteriaceen*, die chlorophyllosen Algen, *Beggiatoa* usw. auf Algen hin. Gewisse Erscheinungen wie Fäden-, Zweig- und Kolbenbildung bei manchen Bazillen, erinnern an höhere Mycelpilze, man faßt sie insgesamt als Involutionsformen auf, nach meiner Meinung sind es atavistische Erscheinungen, Hindeutungen auf höhere Entwicklungszustände. Kein Zweifel, ein Teil der als Spaltpilze vorkommenden Formen, die Mycobakterien — nicht alle Bakterien — sind nur Entwicklungszustände höherer Mycelpilze. Auch die *Streptotricheen* können keine bestimmte selbständige Klasse im Reiche der Mikroorganismen repräsentieren. Die Definitionen sind ganz unbestimmt. Es sind keine höher entwickelten Bakterien, sondern akkommodierte Mycelpilze. Es verhält sich damit ähnlich, wie mit der alten Gattung *Leptomit*, welche früher alle fädigen

Organismen umfaßte, die in abgestandenen Arzneien, chemischen Reagentien, Tinten usw. sich bildeten. Es sind aber keine besonderen Organismen, sondern sie haben sich entpuppt als Mycelien verschiedener Schimmelpilze, die in den mehr oder weniger passenden Lösungen nur kümmerlich vegetieren können. Und der Aktinomyceserreger? Vieles deutet darauf hin, daß diese Krankheit nicht von Rind zu Rind ansteckt, sondern ein außerhalb in der freien Natur existierender saprophytischer Pilz, der auf Ähren, Grannen usw. vegetiert, in den Körper gelangt und zur Wucherung kommt. Wie merkwürdig, daß er in gewissen Gegenden beim Vieh endemisch ist und daß in den Monaten Juni bis Herbst nach der Statistik sich die meisten Erkrankungen ($\frac{4}{5}$) ereignen. In dieser Zeit ist das Getreide so hoch und in einem Zustand ausgebildet, wo die Landleute am meisten mit den Trägern der Parasiten in Berührung kommen. Wie auffallend sind die Kolben und die Drusen im Eiter? Man fertigt sie als Involutionerscheinungen ab, aber eine Reihe von Erscheinungen an den Kolben, wie die reihenweise Anordnung, symmetrische Bildungen usw. strafen diese Ansicht Lügen; es sind Ansätze zu Conidienbildungen, die im Tierkörper degenerative und chemische Veränderungen erleiden, und die „Drusen“ können nach meiner Ansicht nichts anderes sein als Anklänge an sogenannte Sklerotien, Mycelgeflechte, wie sie die Pathologie von verschiedenen Schimmelpilzen, Pyrenomyceten und anderen Pilzklassen kennt. Die Färbungen, wie beim Madurafuß usw., weisen auf Pigmentbildungen dieser Pilze hin. Ähnlich verhält es sich mit den Drusenkörnern im Eiter der botryomykotischen Bildungen; auch sie sind als Sklerotien zu bewerten und die so auffallenden traubenartigen, rundlichen Gebilde, welche ja eine Hülle besitzen, sind nicht Konglomerate von Mikrokokken, sondern — Conidienbildungen in Botrytisform. Und solche Pilze gibt es vielfach bei der Klasse Sclerotinia unter den Discomyceten — als Nebenfruchtformen auf Klee, auf Raps, auf Hanf und vielen anderen Pflanzen. Mag man immer und wieder behaupten, dieser und jener Autor hat bewiesen, daß es sich bei Aktinomyces und Botryomyces um bloße Involutionsformen handelt, ich protestiere dagegen. Es sind atavistische Erscheinungen, man sträubt sich immer noch dagegen, daß Mycelpilze, die teils parasitisch, teils saprophytisch auf manchen Pflanzen leben, im Tierkörper gedeihen können. Schon gibt es mehrere Beispiele, aber der experimentelle Parasitismus wird in der Folgezeit weitere Belege erbringen. Die heutige Auffassung beruht auf Unkenntnis der Mykologie. Der Bakteriologe muß ein Mykologe werden. Dann wird die Aufklärung mancher auffallender Formen und Erscheinungen in der Bakteriologie gefördert werden.

Auch über die Stellung der **Oidien** und Blastomyceten ist man sich nicht klar. Auch diese sind nicht als Organismen sui generis aufzufassen; es sind dies ebenfalls nur Entwicklungsformen höherer Pilze. Ich erinnere an die Fruchtformen von *Endomyces decipiens* und *Chlamydomucor*. Brefeld hat auf die Oidienbildung der höheren Basidiomyceten bei den Agaricinen aufmerksam gemacht. Wenn man im Körper eine Oidienbildung findet, so bin ich, abgesehen von einigen akkommodierten Formen nicht der Meinung, daß die Oidie als solche bereits in den Körper hineingelangt ist, sondern ein Mycelpilz ist hineingelangt, der in der Oidienform im Körper vegetiert, denn verschiedene Pilze können in dieser Entwicklungsform im Körper auftreten. Unsicher erscheint auch die Stellung der **Blastomyceten**. Mögen einige bereits ganz die Hefeform angenommen haben und sozusagen selbständige losgelöste Formen geworden sein, wie die Sacharomyceten, die hefeartige Sprossung ist eine Erscheinung bei einer Reihe von Pilzklassen, so bei Mukorinen, bei *Empusa musca*, Brandpilzen, *Exoasci*, *Fumago*, Basidiomyceten usw. Die Erzeugung von Sproßmycelien findet im allgemeinen dann statt, wenn man die Sporen der betreffenden Pilze in Nährflüssigkeiten kultiviert, welche relativ geringe Nahrung besitzen; auch Luftabschluß befördert zuweilen die Sproßbildung usw. Diese Hefen können unter Umständen wieder zu Mycelien auswachsen. Dies nur dann, wenn die Hefesprossung nicht zu lange andauert hat. Läßt man einen Pilz mehrere Monate hintereinander sich ständig durch Hefesprossung vermehren, so verlieren die Conidien allmählich die Fähigkeit, wieder zu Mycelien auszuwachsen (Vererbung). Die Pathogenität der Hefen spielte vor Jahren eine große Rolle. Unzweifelhaft besteht sie. Wie in jeder Parasitenklasse gibt es aber harmlose und virulente Arten. Als direkte Erreger von wahren Tumoren konnten wir sie nicht anerkennen, sie kommen in den Geschwülsten nur als sekundäre Mischinfektion in Betracht, ebenso wie Bakterien. Aber von einer besonderen systematischen Blastomycetenklasse zu reden, halte ich für irrig. Es werden jetzt mehr Befunde bekannt, wo unzweifelhaft Blastomyceten Ursache der Krankheit sind; so wurden neulich auch Fälle von Gehirnentzündung mit Blastomycetenbefund bekannt gegeben. Es kann jedoch die Ansicht nicht richtig sein, daß diese immer schon in Hefeform in den Körper gelangen, man muß auch hierbei annehmen, daß Pilze in den Körper gelangten, die das Vermögen haben, hefeartig zu sprossen. In Wahrheit ist es eine Infektion mit einem draußen in der Natur frei existierenden höheren Pilz. Aber immer sind dies dann Blastomyceten, die einem bestimmt zugehörigen Pilz angehören, die spezifisch sind. Von einem Übergehen einer Hefeart in die andere kann

keine Rede sein, etwa im Sinne Halliers. Diese Art des Pleomorphismus hat abgewirtschaftet. *)

Die **Myxomyceten** weiter bilden eine ganz eigenartige Gruppe. Sie haben in der ganzen übrigen Reihe der Pflanzen keine Verwandten. Die nächsten Verwandten deuten auf amöboide Organismen, auf Rhizopoden hin, haben besonders in den entwickelten Formen keine Beziehungen zu einer noch höheren Gruppe „keinen Anschluß nach oben“. Vom parasitären Standpunkt betrachtet, muß man sie ableiten von Amöben, da sie durch Anpassung an zum Teil terrestrische Lebensweise auch Pflanzencharaktere, wie die Sporenbildung, angenommen haben. Nur wenige Formen unter ihnen sind parasitär, wie z. B. die *Plasmodiophora brassicae*, die sich besonders an die Cruciferen angepaßt hat. Unter den Tier- und Menschenkrankheiten hat man bis jetzt parasitische Myxamöben als Erreger nicht nachweisen können. Unter den Abteilungen der eigentlichen niederen Protozoen haben wir nur wenig parasitäre Formen, abgesehen von den Trypanosomen bieten ihre akkom-

*) Es war höchst auffallend bei den Hallierschen Züchtungen, daß bei so vielen Krankheitspilzen schließlich immer Schimmelpilze resultieren. Das mußte bei den damaligen Kulturen schon stutzig machen. Diese Art Pleomorphismus, das Übergehen einer Form in die andere, der Zusammenhang von Bakterien mit höheren Pilzformen in dem Hallierschen Sinne, die Naegelische Auffassung, daß sämtliche Spaltpilze einer einzigen Art zuzurechnen und daß dieselben nur unter dem Einfluß verschiedener Lebensbedingungen bald als giftig und krankheitserregend, bald als unschuldig, bald als gärungs- und fäulnisserregend oder farbstoffbildend anzusehen seien — ist abgetan. Jede Krankheit hat ihren spezifischen Parasiten, mit besonderen Eigenschaften. Nicht aber abgetan ist der Pleomorphismus im engeren Sinn, daß ein bestimmter Pilz in verschiedener Gestalt und in einer ganzen Reihe von Nebenfruchtformen erscheinen kann. Dies sind Oidien, Chlamydosporen, Conidien, Pycniden, Mikrokonidien usw., welche neben- und nacheinander folgen können. Es ist das in der Mycologie eine alte Erfahrung. Pilze, die als selbständige Arten galten, sind als Entwicklungsglieder anderer Pilze erkannt worden. Diese Nutzenanwendung muß man aber auch auf die Bakteriologie ausdehnen. Auch hier gibt es eine Reihe von Formen, die nur Entwicklungsglieder höherer Pilze bilden. Wir sehen auf unseren künstlichen Nährböden, die doch nicht naturgemäße Lebensbedingungen darstellen, nicht immer die höchsten Fruchtformen, nicht immer Mycelbildung usw. Kein Geringerer wie Brefeld hat schon derartige Ideen geäußert. Bei Gelegenheit seines Hinweises, daß die Oidien und Hefeconidien keine selbständigen Pilze repräsentieren, sagt er, „man kann sich des Gedankens nicht erwehren, daß auch die Spaltpilze, gleich den Oidien und Hefeconidien am Ende nichts anderes sein möchten, als abgelöste Entwicklungsglieder von anderen und höheren Pilzen, die in dem Gange der Kulturen ihre Form wie die Oidien und Hefeconidien stetig beibehalten und nicht in die zugehörigen höheren Pilzformen zurückschlagen.“ Mag diese Ansicht für das allgemeine Gros der Spaltpilze zu weit gegriffen sein — für eine Gruppe der uns entgegentretenden parasitischen Spaltpilzformen ist das sicherlich der Fall. Es ist dies die Formen-

modierten Formen keine großen Abweichungen von den außerhalb des Körpers frei lebenden Organismen dar. Anders die **Sporozoen**. Wir rechnen sie heute zu den Protozoen. Davon spricht man so, als wenn sich dies von selbst verstände, denn hier haben wir ja in manchen Stadien Cilien, Flagellen, Pseudopodien, amöboide Bewegungen — alles Zustände, wie wir sie bei den Protozoen sehen usw. Und doch bin ich zu der Weisung gekommen: „Los von den Protozoen“. Sie sind sämtlich Parasiten. Nach meiner Auffassung müssen sie von freilebenden Verwandten abstammen. Haben sie solche Beziehungen? Mit welcher Klasse? Sind etwa ihre Verwandten ganz ausgestorben, wie das ja möglich wäre? Oder haben sie dennoch mit jetzt existierenden Organismen irgendwelche Verbindung? Höchst merkwürdig ist doch, daß sie **nie als Parasiten der Pflanzen** gefunden werden. Der Name Sporozoen rührt von Leukart her, indem er die in der Literatur bekannten Coccidien, Gregarinen und Hämosporidien unter diesem Namen zusammenfaßte, welcher ausdrücken sollte, daß sie Merkmale tierischen und pflanzlichen

gruppe, bei der sich Ansätze von Zweigbildung zeigen. Mögen die Verschiedenheiten zwischen Eumyceten und Bakterien noch so groß sein, die außerordentlichen Ab- und Umänderungen, welche wie wir vorher gesehen haben, der Parasitismus zutage fördert, können derartige Beziehungen nicht in Frage stellen, um so mehr, weil parasitäre Formen oft erheblich kleiner und einfacher sind. So z. B. kann der Actinomycespilz auch in Kurzstäbchenform auftreten usw. Auch A. Meyer kam zu der Ansicht, daß innere Gründe die Zweigbildung veranlassen und spricht die Idee aus, daß die Bakterien die Fähigkeit der Verzweigung von ihren Vorfahren ererbt haben, leitet also die Bakterien von Pilzen mit verzweigtem Mycel ab. Ebenso deutet Schaudinn in seinen Beiträgen zur Kenntnis der Bakterien und verwandten Organismen im Anschluß an den Bacillus Bütschlii und Bacillus sporonemaähnliches an. Die beim Bacillus Bütschlii vorhandenen komplizierten Vorgänge bei der Sporenbildung führten ihn zu der Vorstellung, daß darin noch Reste einer von den Vorfahren ererbten, aber zum Teil durch parasitische oder saprophytische Anpassung unterdrückten höheren Organisation stecken könnten, daß die Einfachheit der Organisation und der Fortpflanzung der Bakterienzellen durch Rückbildung herbeigeführt sein könne. — Es ist denkbar, daß die aus Bakterien zusammengesetzten Lebewesen polyphyletischen Ursprungs sind und in ihrem jetzigen Zustande primitive und rückgebildete Formen enthalten. — Nach meiner Ansicht deuten auch die minderwertigen und primitiven Kernverhältnisse bei den Bakterien und Hefepilzen auf Rückbildung hin, ebenso wie die **primitiven Kernverhältnisse bei den Sporozoen**. Man streitet sich über die Unterschiede des menschlichen und Perlsuchtbazillus. Stellt man sich auf den Standpunkt des genetischen Parasitismus, so kann man sich denken, daß ein früherer saprophytischer Pilz sich anders accommodiert hat, je nachdem er in den Menschen- oder Tierkörper gelangte, Warm- oder Kaltblüter. Und so sehr man sich auch dagegen sträuben mag, im Hinblick auf die Vakuolen und Körnchen, auf die Zweig- und Kolbenbildung ist es nicht ausgeschlossen, daß außer der Bazillenform noch eine andere Form des Tuberkulosebazillus existiert. Wir sind in der Biologie desselben noch nicht am Ende.

Charakters besitzen; nach ihm sind es diejenigen Protozoen, welche in ihrem Lebenszyklus sich durch zahlreiche Sprößlinge (Sichel- und Amöboidkeime) vermehren, die meist in einer festen Schale eingehüllt sind und so Sporen darstellen. Diesen Ordnungen wurden auch noch die Sarco-, Myxo- und Microsporidien angegliedert; aber sie hängen nur lose damit zusammen. Es ist keine Gruppe einheitlicher Abstammung, sie haben keine durchweg gemeinsamen Merkmale; kurz — die Sporozoen sind eine künstlich zusammengestellte Klasse —, polyphyletischen Ursprungs. Ich bin deshalb etwas vom Krebs abgeschweift, um den Mitdenker allmählich an meine Auffassung zu akkommodieren, um uns die ganz andere Art der Organismen, wie sie uns den Spaltpilzen gegenüber in den Sporozoen entgentreten, klar zu machen. Wir gebrauchen den Namen Sporozoen so oft und bei zahlreichen Infektionskrankheiten werden dieselben als Erreger verantwortlich gemacht. Diese Art Organismen haben das gemeinsam, daß sie nicht züchtbar sind, daß sie keine konstanten Formen haben, daß sie plasmatische amöboide Zustände besitzen, daß sie zum Teil winzig klein und glyzerinbeständig sind, sporenähnliche Resistenz haben, ihr Virus zum Teil filtrierbar ist, also ganz abweichende Eigenschaften, die wir bei den Bakterien im allgemeinen nicht gewohnt sind. Der durchgreifende Unterschied ist wohl der, daß wir sie nicht in Reinkulturen auf unsern gewöhnlichen Nährboden züchten können. Klinisch tritt bei dieser Gruppe von Infektionskrankheiten im allgemeinen mehr ein zyklischer Verlauf hervor und zeigen sich Mischinfektionen mit Bakterien, Spirillen und Blastomyceten.

Unter den in Betracht kommenden Infektionskrankheiten haben wir exquisite Tierseuchen wie Rinderpest, Pferdesterbe sowie spezifische Menschenkrankheiten, die in ihren Erscheinungen und Symptomen nichts Gemeinsames haben; das Virus hat verschiedenen Grad, die Erreger befallen die verschiedenartigsten Gewebe und Organe. Darunter aber gibt es doch eine Gruppe von Infektionskrankheiten, deren gemeinsame Zeichen schon frühzeitig aufgefallen sind und die man unter die Gruppe der akuten Exantheme zusammengefaßt hat. Wie wir schon früher hervorgehoben haben, so bietet ihr klinischer Verlauf eine Reihe von gemeinsamen Charakteren, wie das Inkubations-, Prodromal-, Floritions-, Abschuppungsstadium, die Hautausschläge, die Kontagiosität, das epidemische Auftreten, das Hinterlassen einer mehr oder weniger ausgeprägten Immunität usw. — alles Momente, die schon a priori die Annahme herausfordern, daß ihnen eine gemeinsame Gruppe von Krankheitserregern zugrunde liegen könnte. Gemeinsam sind ferner die histologischen anatomischen Veränderungen, das Befallen sein des Epithels sowie die Wucherung des Epithels und des Binde-

gewebes. Viel Gemeinsames haben schließlich die Befunde in bakteriologischer Hinsicht. Es handelt sich um intracelluläre Parasiten. Das dürfte wohl heute jedem klar sein, daß die bei den einzelnen Exanthemen gefundenen und gezüchteten Bakterien nur sekundäre Akzidentien sind — nicht die eigentlichen Erreger. Gefunden ist vieles; die einzelnen Befunde passieren unter den Namen: Guarnierische, Mallorysche, Siegelsche Körperchen etc. Besonders ist neuerdings durch die Siegelschen Befunde das Studium dieser Körperchen wieder angeregt worden, namentlich bei dem Pockenvirus. Unsere Kuhpockenlymphe gestattet die experimentelle Prüfung an der Kaninchencornea. Das sind bekannte Dinge. Man kennt protoplasmatische kleine hyaline und kernhaltige, gekörnte Gebilde, Initialkörperchen, amöboide Formen, rosettenartige Teilungsformen, cystische Formen, aus dem Blut geißeltragende Gebilde, aus der Lymphe kleine, kugelige, von einer Membran umgebene Formen mit pulverförmigem, grauschwärzlichen Inhalt, Einschlüsse in den Epithelien usw. — aber man nimmt Anstand, diese Befunde als die Erreger anzuerkennen. Man sagt, daß diese die eigentlichen Keime nicht sein könnten, daß sie wegen der Filtrierbarkeit viel kleiner sein müßten — man sagt, sie stellen nur spezifische Reaktionserscheinungen dar im Protoplasma der Zellen gegen das eigentliche Virus. Bei diesen Epithelkrankheiten handelt es sich um verhältnismäßig kleine Gebilde. Was finden wir nun bei den doch anerkannt auch epithelialen Krankheiten, den Gregarineninfektionen und Coccidienkrankheiten? Hier haben wir große, deutlich sichtbare Gebilde, die das Zweifelstadium, ob sie Degenerationsprodukte sein könnten, längst überwunden haben, hier haben wir zweifellose Entwicklungscysten von Parasiten, vegetative und Dauerstadien, asexuelle und sexuelle Formen, Schizogenie und Sporogenie, Oocysten, außerhalb der Körper gereifte Dauersporen, die, einverleibt, neue Infektionen verursachen, Pansporoblasten-, Sporoblasten- und Sporozoitenstadien usw. Haben diese Zyklen etwas zu tun mit den vermeintlichen Mikroparasiten der akuten Exantheme? Ist ähnliches bei ihnen vorhanden?

Es fragt sich, ob es denn gar keine **Pendants** zu der Parasitenklasse der Sporozoen gibt, wenn wir unter den Pilzen und Protozoen Umschau halten. Unter den Protozoen nicht. Die Sporozoen, betonte ich, kommen als Parasiten nie bei Pflanzen vor; kommen sie vielleicht in ähnlicher Form, vielleicht auch schon als Pflanzenparasiten vor? Parasitieren sie, die bereits Parasiten sind, von neuem? Diese Frage hielt ich der Prüfung für wert und sie beschäftigte mich jahrelang auf das lebhafteste. Das Verständnis wäre erleichtert worden, wenn wir nach meiner Ansicht nicht die Bezeichnungen Schizogenie, Sporogenie,

Sporocysten usw. hätten. Diese Namen haben Zoologen gemacht. Von ihren zoologischen Kenntnissen sind sie an diese Organismen herangetreten. Was amöboid, was beweglich ist, was eine contractile Vacuole hat usw. nimmt der Zoologe für sein Reich in Anspruch. Er vergißt dabei aber, daß diese anscheinend animalischen Formen, wie Cilien, Pseudopodien, amöboide Formen, Contractile Vacuolen, auch unter den zweifellosen Pflanzen, den Wasseralgen, vorhanden sind. Da haben wir in ganz ausgesprochener Weise Schwärmer, männliche und weibliche Fortpflanzungsformen, Schwärmercysten, Oocysten, Dauercysten, ja bei den von einzelnen der Algenklasse abzuleitenden, der terrestrischen Lebensweise anbequemten, bei Wasser- und Landpflanzen parasitisch und saprophytisch vorkommenden algenähnlichen Pilzen (Phycomyceten) finden wir selbst bei Mycelpilzen unter Umständen den Zerfall von Sporangien und Conidien in Schwärmer. Diese tragen Cilien, können auch in amöboide Zustände übergehen, die als solche in Zellen eindringen, sich dort vergrößern, Schwärmer und Schwärmsporangien bilden, Ruhestadien eingehen, Sorusformen von Schwärmsporangien, männliche und weibliche Befruchtungszellen, Oosporangien und nach Ablauf der vegetativen Periode am Ende mit pigmentierter Membran umgebene Dauersporangien, Dauersporangiensori hervorbringen. Letztere entlassen nach einer Reifezeit wieder Schwärmsporen mit Geißeln, — also deutlich asexuelle und sexuelle Fortpflanzungsweise. Sind das keine Analoga? Manche, die von algenähnlichen Pilzen hierbei hören, können sich nicht vorstellen, daß diese mit unsern Parasiten etwas zu tun haben könnten. Aber in Wahrheit beruht dieser Einwurf auf Unkenntnis der Phycomyceten, die in einzelnen Stadien Zustände darbieten, die animalisch sind. Setzen wir für Schizogenie die Bezeichnung Schwärmsporangium und für Sporogenie Dauersporangium bzw. Oosporangium, so sind damit die parallelen Bezeichnungen angedeutet.

Da wir bei den akuten Exanthemen usw. epitheliale Inclusionen finden, welche mindestens den Verdacht von Lebewesen erwecken, so fragt man sich zuerst, ob es denn nicht unter den auf Pflanzen parasitierenden Schmarotzern auch solche gibt, welche Epidermisschmarotzer sind, welche Epidermiswucherungen hervorbringen. Das sind die Chytridiaceen und deshalb halte ich es für wesentlich, daß wir uns diese Parasitenklasse, welche in so auffälliger Weise zum Vergleich herausfordert, einmal näher ansehen.

Was weiß man tatsächlich von den **Chytridiaceen**?

Die Chytridiaceen gehören zu den Oomyceten, einer Abteilung der Phycomyceten. Sie sind einzellig und repräsentieren die einfachsten Organismen. Das Mycel ist fast ganz zurückgebildet, nur einzelne

Arten haben noch Andeutungen, wie z. B. die Rhizidiaceen und Chladochytridiaceen. Man unterscheidet im allgemeinen Myxochytridiaceen und Mycochytridiaceen. Die ersteren teilt man in Olpidiaceen und Synchytridiaceen, die letzteren zerfallen in Rhizidiaceen, Chadochytridiaceen, Hyphochytridiaceen, Oochytridiaceen, Sporochytridiaceen. Sie sind sehr verbreitet auf der Erde. Wir sehen, also eine sehr mannigfaltige Klasse nach Form, Vermehrung usw. Sie leben als Schmarotzer in Epidermiszellen, in Algen, Pilzen (Mucorinen), den Blättern höherer Landpflanzen, (Birke, Esche usw.), sie lieben das Wasser, die feuchte, moorige Gegend, an Gräben, Teichen und Flußufern. Die Übertragung geschieht durch Vermittlung von Wasser, Tau und Regen. Wasser ist notwendig, ihr Element. Sie parasitieren auch in einzelnen Protozoen und Würmern (Anguillula). Als Substrate dienen auch humusreiche Gartenerde, im Wasser liegende Bastfasern von Hanf, Flachs, im Wasser faulendes Holz und Grasstengel, im Wasser faulende Insekten, Fliegen, Käfer, Mücken. Sie dringen im jugendlichen Zustand aktiv als winziges Protoplasmaklumpchen in eine Epithelzelle, welche ihr als Nährzelle dient, vergrößern sich auf Kosten des Wirts, der ganze Plasmakörper wird zum Fortpflanzungsorgan, umgibt sich vor der Fruktifikation mit einer Membran und wird zum Sporangium, das in eine unbestimmte Zahl von Schwärmern zerfällt (Schwärmer-sporangien). Die Gestalt der Schwärmer ist verschieden, bei einigen kugelig, bei anderen elliptisch. Sie haben ein oder zwei Cilien; die Bewegungen sind entweder gleichartig fortschreitend, mit Rotation um die Längsachse, oder unregelmäßig, sprungartig, kreisend, hüpfend. Sie enthalten einen Zellkern und gewöhnlich einen stark glänzenden Fetttropfen. Wichtig ist, daß bei einzelnen Chytridiaceen die Schwärmer amöboide Bewegung haben, so z. B. bei *Reessia amoeboides*, die in den Epidermiszellen von *Lemna* schmarotzen und in denen sich die Schwärmer amöboid mit pseudopodienartigen Fortsätzen längere Zeit bewegen, ferner bei *Amoebochytrium* und *Diplophlyctis* usw. Die Sporangien erleiden bei mehreren Formen in der Entwicklung eine Unterbrechung, indem sie vor der Sporenbildung in ihrem Innern in einen Ruhestand übergehen und die Gestalt einer derbwandigen Spore annehmen. Sie werden in dieser Form als **Cysten** bezeichnet. Die Keimung erfolgt fruktifikativ in der definitiven Ausbildung des Schwärmer-sporangiums. Bei den Synchytridiaceen bilden sich die Sporangien nicht unmittelbar aus der keimenden Schwärmer-spore, sondern erst in Sporangienmutterzellen, welche aus jener hervorgehen. (Vielheit von Sporangien.) Der Inhalt zerfällt dabei in zahlreiche, durch gegenseitigen Druck polygonale Partien (Segmente), die sich mit einer

Membran umgeben (Sporangiensorus). Mit der Bildung von Schwärmsporen beginnt die gleiche Entwicklung von neuem. Nach einer Reihe solcher Generationen macht sich dann (wie z.B. bei *Synchytrium Succisae*) im Spätsommer eine Veränderung insofern geltend, als die Schwärmsporen nun nicht mehr zu dünnwandigen, sondern zu Dauersporen (Dauersporangien) sich umbilden. Diese haben im allgemeinen die Form der Schwärmsporangien, sie unterscheiden sich von ihnen durch dicke, derbere, glatte oder mit Wärrchen, **feinen und dicken Stacheln besetzte, mehrschichtige Membran**, die **braun** gefärbt ist, während die Membranen der vegetativen Zustände meist farblos, zart und dünn sind. Die Dauersporangien fallen mit den Blättern im Herbst ab und machen unter dem Verwesungsprozeß der Nährpflanze einen Reifungsprozeß durch. Sie werden bei dem Vermoderungsprozeß nicht abgetötet. Bei der Keimung entstehen wieder Schwärmsporen. Zu betonen ist, daß der Sporangiensorus, welcher ein dickes, braunes Exospor hat und oft 50 bis 100 μ groß ist, in 30—40—50 einzelne, vieleckige Sporangien zerfällt, eine Hülle und **maschenartige Zwischensubstanz zurückläßt, in deren Netzwerk die Sporangien sich befinden**. Diese braungefärbten Sporangiensori zeigen in Präparaten auf der Oberfläche verschiedene sich kreuzende Linien. So ist der Sporangiensorus von *Synchytrium Taraxaci* kugelig 50 bis 80 μ breit. Die Einzelsporangien sind vielkantig, oft sehr unregelmäßig gestaltet. So hat der Schwärmsporangiensorus von *S. Succisae* eine Breite von 100 bis 170 μ und besteht aus mehr als 100 Sporangien, die unregelmäßig, vielkantig sind, zirka 20 bis 25 μ breit. Membran farblos. Inhalt orangerot. Schwärmsporen teils kugelig, teils zylindrisch, 2 bis 3 μ breit und lang, mit einer Cilie und orangefarbenen Öltropfen. Der Dauersporangiensorus ist dick und hat eine **braune** Membran. — So ist der Dauersporangiensorus von *S. Stellariae* zirka 75 μ breit und hat dicken, warzigen, braunen Epispor. Die Dauersporangien von *S. aureum* auf der lebenden Pflanze, in vergrößerten Epidermiszellen gebildet, welche von Wucherungen der Nachbarzellen umgeben sind, sind kugelig, 120 bis 280 μ breit. Exospor ist **dunkelbraun** und glatt usw. — Bei *Woronina polycystis Cornu* sind die Schwärmsporangiensori reihenweise gelagert, bis 104 μ lang, 30 μ breit, jeder Sorus ist durch eine Scheidewand abgegrenzt. Dauersporangienhaufen reihenweise 42 bis 140 μ breit, außen braun mit kegelförmigen Warzen besetzt. Einzelsporangien durch gegenseitigen Druck vielkantig. Abgesehen von dieser **hell- und dunkelbraunen Pigmentierung** der Dauersporen ist zu bemerken, daß einzelne Arten der Synchytrien ein farbiges Protoplasma aufweisen, wie *Eusynchytrium* und *Chrysochytrium*, bei denen das Protoplasma gelblich und rot pigmentiert ist (*Chytridium fulgens*, — *rubrum*).

Daneben gibt es weiße Synchytrien (*Leucochytrium*) mit farblosem Protoplasma. Auch kennt man ein grünes Synchytrium (*S. viride*). Während bei den niederen Chytridiaceen die Sexualität fehlt, findet sie sich bei einzelnen höheren Klassen, wie Oo- und Sporochytridiaceen. Nach Zopf zeigen einige Synchytriaceen auch tierische Merkmale (Plasmodien).

Die Mehrzahl sind monophage Parasiten, sie zehren den Inhalt der Zelle auf, sie verbreiten sich nicht über die befallene Zelle hinaus. Einzelne Formen wie *Polyphagus*, *Rhizophlyctis* usw. sind polyphag. Während manche sich auf die Nährzellen beschränken und nur eine Hypertrophie der Zelle erzeugen (Symbiose), üben die anderen einen Wucherungsreiz auf die Nachbarzellen aus, welche dann die befallene hypertrophische Zelle überwuchern und so kleine **Gallen** bilden in Gestalt gelber oder dunkelroter Wärzchen und Knöllchen. Die gewucherten Zellen sind Epidermiszellen. Magnus teilt von *Urophlyctis leproides* mit, daß sie auf *Beta vulgaris* die befallenen Zellen zu **schrackenloser** Wucherung veranlasse. Auch *Urophlyctis Kriegeriana* ist als Erzeuger von Wucherungen bekannt. Wenn sich Schwärmer aus den Sporangien oder Schwärmsporangiumsori bilden, so dringen diese in die junggebildeten Zellen, welche die ursprüngliche Nährzelle der Parasiten überwachsen haben. Man sieht dann die Sporangien in den Zellen der gewucherten Umwallung, welche den Schwärmern als Nährgewebe dient, jedoch keineswegs ist jede gewucherte Zelle befallen. — Einige Arten sind tumorbildend, wie *Olpidium tumefaciens*. — Bei *Ectrogella Bacillariacearum* sind die Schwärmsporangien verschieden gestaltet, länglich, ellipsoidisch, wurmförmig (bis 200 μ lang) die Schwärmer sind eincilig, schwach amöboid, ein sehr gefährlicher Feind der Bacillariaceen, sehr schnell verheerend wirkend, in kurzer Zeit ganze Kulturen vernichtend. Merkwürdig, wie schnell der Entwicklungsprozeß vor sich geht; innerhalb 24—48 Stunden kann sich der Parasit von der Schwärmspore bis zum Sporangium entwickeln. — *Tetrachytrium* (auf faulendem Holz, Grasstengeln parasitisch) bildet Sporangien, mit vier Schwärmsporen, mit einem Deckel sich öffnend. — Doch genug der Seitenblicke! Ich erwähne nur noch, daß hefeartige Sprossung bei den Chytridiaceen nicht beobachtet ist, ebenso nicht Zweiteilung der Schwärmer; ob letztere bei den Amöbochytridiaceen vorkommt, muß weiterer Forschung vorbehalten bleiben.

Daß gewisse freilebende Mycelpilze (*Aspergillus*arten) **pathogene Wirkungen im Körper der Warmblüter** ausüben und darin wuchern können, ist experimentell bekannt. Nun ist man gemeinhin der Ansicht, daß die Pflanzenparasiten der Phycomyceten nur den Pflanzenkörper befallen und das tierische Protoplasma verschmähen. Das ist nicht der

Fall. Von mehreren Klassen der Phycomyceten wissen wir, daß sie, also wirkliche Pflanzenparasiten, auch den Tierkörper befallen, ja selbst die Verursacher von Seuchen sein können. Bekannt ist das Beispiel der *Empusa Musca*, die Fliegenseuche. Hier infiziert eine Entomophthoree die Fliege in der Weise, daß die Conidien durch die Chitinhaut hindurch einen feinen Keimschlauch ins Innere treiben, der alsbald aufquillt und hefeartig sproßt. In dem Fettkörper kommen in der Tat Hefezellen vor. Also auch hier wieder hefeartige Sprossung bei einem Mycelpilz. Wer dieselben allein untersuchen würde, würde von Blastomyceten sprechen und sie nach den uns bekannten Merkmalen der Blastomyceten (Färbung, Reagentien, Gärfähigkeit) rubrifizieren und doch ist es nur ein Entwicklungsstadium einer im Tierkörper parasitisch lebenden Entomophthoree, eines Phycomyceten, eines algenähnlichen Pilzes. Der ganze Körper der Fliege wird allmählich von den Parasiten durchzogen, sie dringen schließlich in die Haut der Fliege und bilden Conidien, welche durch einen Spritzmechanismus abgeschleudert werden. Daher der weiße Hof an solcher am Fenster haftenden Fliege, welcher aus abgeworfenen Sporen besteht, das ist allgemein bekannt. Kommt eine Fliege in die Nähe, so können sich die Conidien mit ihrer schleimigen Hülle an der Unterseite festheften, um dann einzudringen. Und so weiter, daher die Seuche. — Außerdem werden Schmetterlinge, Käfer, Heuschrecken, Blattläuse usw. von Entomophthoreen heimgesucht. — *Entomophthora radicans* tritt in einzelnen Jahren seuchenhaft auf der Raupe des Kohlweißlings auf. Die sämtlichen Weichteile werden vom Pilz aufgezehrt und durch die Pilzelemente so vollständig zersetzt, daß der Pilz mumienhaft aussieht. Auch hier brechen postmortal Hyphenbüschel hervor, so daß der Leichnam von einem grauweißen Schimmel bedeckt wird. Ebenfalls Abschleudern von Conidien, Neuinfektion bei anderen! Brefeld beobachtete bei den Raupen des Kohlweißlings experimentell bei Infektionen auch Eindringen von Sporen in das Darmrohr usw.

Was die **Saprolegniaceen** anbelangt, so können dieselben tote und lebende Fische befallen. Sie sind eine häufige Plage in manchen Gewässern. Bekannt sind die Saprolegniaceen: *Saprolegnia ferax*, *Achlya prolifera*.

Auch Vertreter der **Peronosporaceen** sind imstande, eine pathogene Wirkung im Tierkörper auszuüben. Ich selbst habe eine derartige Beobachtung gemacht an einer Ziege, welche nach dem Füttern von mit *Peronospora viticola* besetzten Weinblättern (vom sogenannten Brechen des Weins) an Enteritis erkrankte. Bei näherem Zusehen fand ich auch in der Veterinärliteratur eine derartige Erkrankung bei Kühen nach dem Fressen von mit dem Weinblattpilz besetzten

Blättern, welche ebenfalls an Darmentzündung danach krank wurden. (cf. Six cas d'empoisonnement chez la vache par des feuilles de vigne couvertes de mildiou (*Peronospora viticola* de Bary) par Bissange; Recueil de Médecine vétérinaire publié à l'Ecole d'Alfort, VII Serie, Tome X, 1893, p. 726.) Experimentell ist mir ebenfalls eine solche Infektion gelungen bei einer Ziege nach dem Verfüttern einer Aufschwemmung von Conidien dieses Pilzes; es entstand danach ebenfalls eine Enteritis. Davon einmal später.

Einige pythiumartige Phycomyceten befallen nach Zopf die Sporocysten verschiedener in *Spirogyra* usw. schmarotzender pseudosporartiger Monadinen (z. B. *Pseudospora infestans* Cienkowski).

Nachdem mir die Schwärmsporenbildung aus den Sporangien z. B. der *Peronospora viticola* und des *Cystopus candidus* geläufig geworden war — bekanntlich keimen diese Sporangien nicht immer zum Keimschlauch aus, sondern unter Umständen bei Zusatz von Aqua destillata sieht man den Inhalt sich teilen und es treten eine Anzahl mit Cilien besetzter beweglicher Schwärmer aus — trat ich der Frage näher, die Natur der **Miescherschläuche** zu ergründen. Denn daß diese Infektion, deren Schauplatz die Muskulatur ist, nicht anders als vom Darmkanal durch Vermittlung des Blutstroms (bei den Trichinen werden fast dieselben Muskelgruppen befallen) geschehen müsse, war von vornherein anzunehmen. Ich erwog, welche Tiere Sarcosporidien haben, warum nicht die Säugetiere, welche Milch saugen, sondern erst dann befallen werden, wenn anderes Futter gereicht wird, worin dieses Futter besteht, welche Pilze sich auf diesem Futter befinden, warum sie hauptsächlich zu mancher Jahreszeit vorkommen, in manchen Herden endemisch usw. Diese Erwägungen brachten mich schließlich auf das Richtige, daß ein bestimmter, das Futter bewohnender Phycomycet — der Veranlasser der Miescherschläuche ist. Bekanntlich kennt man von diesem Pilz keine Dauersporen; von einer Ansteckung von Fall zu Fall ist keine Rede. Hunde fressen stark mit Miescherschläuchen durchsetztes Fleisch, ohne zu erkranken. Durch Füttern ist eine Infektion experimentell nicht gelungen. Niemals ist es geglückt, Reinkulturen zu erzielen. Niemand kann sich eine Vorstellung davon machen, wie dieser Pilz in den Körper kommt und dann weiter in den Muskeln die Schläuche entstehen. Es hat sich vielmehr nach vielen vergeblichen Studien herausgestellt, daß gewisse Futterpilze beim Fressen in den Körper gelangen, diese in ihrer Hülle passieren den Magen, im Darmkanal löst sich die Hülle auf, sie keimen in Schwärmern aus, diese dringen durch die Darmwände in die Blutbahn, werden mit fortgerissen, bohren sich in die Muskelzellen, hier wachsen die jungen

Parasiten (ohne Proliferation der Muskelzelle), teilen sich Sporoblasten gemäß, vermehren sich, den Verhältnissen sich anpassend, werden von dem Wirt als Fremdkörper abgekapselt, ernähren sich mühsam durch Osmose, degenerieren usw. Im abgekapselten Zustand sind sie unschädlich, obwohl toxinhaltig. Wie will sich jemand vorstellen, daß diese Schläuche aus dem Körper wieder herauskommen und zu Neuinfektionen Veranlassung geben. Die befallenen Tiere sind ja überdies Pflanzenfresser, fressen also gar nicht muskelinfiziertes Fleisch. Wenn ein ganzer Stall erkrankt, so ist das nicht Ansteckung, sondern Allgemeininfektion, derartig, daß jedes Tier dasselbe von dem Pilz besetzte Futter frißt. Derselbe gedeiht draußen in der freien Natur, vollendet da seinen Zyklus — in den Körper gelangt er nur accidentell.

Die Monoblephariden und Ancylistenen unter den Phycomyceten schmarotzen, soweit bekannt, nur saprophytisch oder parasitisch auf totem Material oder lebenden Algen. — Es fragt sich, wie steht es schließlich mit dem **Parasitismus der Chytridiaceen**? Können diese außer Pflanzen auch Tiere befallen? Ja. Sie parasitieren in niederen Protozoen und Schwärmsporen. Auf *Mastigomyxa avida* Zopf schmarotzt eine kleine Chytridiacee *Rhizophidium equitans*, und zwar dringt sie in die sehr beweglichen Schwärmerosporen. In die Schwärmerosporen bildenden Cysten einer in *Spirogyren* lebenden *Pseudospora* dringt eine andere Chytridiacee, *Olpidiopsis longicollis* und zehrt den Inhalt auf. Hier zu nennen ist ferner *Polyphagus Euglenae*. Die Chytridiacee *Rhizophytum gibbosum* Z. befällt gewisse Algen (Desmidiën), ebenso aber dringt sie in Rädertiereier und zerstört dieselben in großem Maßstabe, verschmäht also auch tierische Nahrung nicht. Nach Nowakowski lebt parasitisch in Eiern von Rotatorien *Olpidium gregarium*. In wasserbewohnenden **Anguilluliden** werden von Sorokin, unter anderen *Catenaria Anguillulae*, gefunden, usw. Aus diesen Beispielen geht hervor, daß Chytridiaceen auch tierische Schmarotzer auch zoophag sind.

Es entsteht schließlich die Schlußfrage, welche **systematische Stellung die Sporozoen** einnehmen. Wir sahen schon früher, daß wir keine einheitliche Gruppe darin vor uns haben. Die Sarco- und Myxosp. Microsporidien sind nur lose als Appendices angefügt. Auch die Einreihung der Amöbo- und Sarcosporidien ist unsicher. Zu der Sporozoenordnung: Exosporidien (Perrier) sagt Lühe: Wahrscheinlich handelt es sich überhaupt nicht um Sporozoen, sondern um pflanzliche Organismen. Nicht alle Klassen haben Hüllen (Acystosporidien), auch sind nicht alle Zellschmarotzer. Labbé stellte die Myxosporidien als Histozaïres allen übrigen Sporozoen den Cytozoaïres gegenüber. Aber

es können auch Myxosporidien teilweise Zellschmarotzer sein. Anders aufgefaßt: nicht alle sind epithelo- und cytophil, daneben auch histophil, nicht bloß monophag, auch polyphag. Bei der Pebrine wissen wir, daß der Erreger fast alle Gewebsarten und Organe befällt, darunter auch die Eier, so daß sie Krankheit auf die Nachkommenschaft übertragen können. Das ist bekannt.

Von einer systematischen Reihe, von einer gemeinschaftlichen Abstammung kann bei der Parasitenklasse der Sporozoen gar keine Rede sein. Die einzelnen Abteilungen sind parasitär gewordene Abkömmlinge von verschiedenen Klassen. Von wirklichen Tieren (Protozoen) stammen sie nicht ab, nicht einmal die Myxosporidien, die zu gewissen Stadien vorwiegend amöboide und rhizopodide Bewegung zeigen. Wie wir eine Reihe von Oidien und anderen Fungi imperfecti haben, deren Zugehörigkeit zu einem höheren Pilz wir nicht bestimmen können, weil wir die Fruktifikationsorgane und Nebenfruchtformen nicht kennen, so hat man bisher auch die Myxosporidien nicht richtig ableiten können. Die charakteristischen Sporen mit den Polfäden geben uns keinen sicheren Anhaltspunkt. Das Hervorschnellen der letzteren erinnert an die Nesselfäden der Coelenteraten, bei denen sich Kapseln mit einem spiralig aufgerollten Faden finden, die mit großer Kraft aus der Kapsel hervorgeschleudert werden können und ein brennendes Gift enthalten. Niemand wird jedoch geneigt sein, sie phylogenetisch damit in Verbindung zu bringen. Die Natur hat vielmehr hier bei den Sporen einen Mechanismus verwendet, den sie längst kannte, wie ein Künstler oder Techniker schon anderswo verwendete Einrichtungen wieder anwendet. Überhaupt treffen wir bei weiterer Umschau kaum eine Einrichtung oder ein Merkmal bei Parasiten, das man nicht auch sonst in der Organismenwelt antrifft. Selbst die sichelförmigen Körperchen findet man auch sonst schon. Es gibt jedoch ein anderes Kriterium, welches uns die wahre Natur der Myxosporidien aufdeckt.

Wir erinnern uns der **gelben und gelbbraunen Körperchen** von vieleckiger Gestalt mit stark lichtbrechenden schwarzen Körnchen, oft zu mehreren zusammenliegend, bei der Barbenseuche, Karpfenpocke und anderen Myxobolusaffektionen. Sie sind eine so wiederkehrende, konstante Erscheinung, daß von einem Zufall gar nicht die Rede sein kann. Niemand hat bisher auch nur den Schatten einer Erklärung für diese eigentümlichen Bildungen, die das Auge des Mikroskopikers fesseln, bringen können. Der genetische Parasitismus vermag es. Man fertigt sie mit dem Worte: „Involutionsformen“ ab. Aber das ist nur ein Verlegenheitsausdruck. Es ist ja so leicht, alles das, was man

sich nicht erklären kann, mit der Bezeichnung Involutionsform abzutun. Die Zoologen haben die Myxamöben als nicht zu ihrer Domäne gehörig betrachtet. Wo liegt die Erklärung? Bei der so merkwürdigen und isoliert dastehenden Klasse der Mycetozoen, mit ihren halb animalen, halb botanischen Merkmalen, die Schwärmer-, Amöben-, Cysten- Plasmodien- (wesentlichster Lebenszustand) und schließlich Frucht- resp. Sporenzustände haben, treten auch infolge ungünstiger Lebensbedingungen Hemmungsbildungen, ein Sklerotienzustand auf. Dabei stellen die Plasmodien ihre vegetativen Bewegungen ein, runden sich ab, erlangen eine feste, fast hornartige Beschaffenheit und werden ganz aus ungefähr gleichmäßigen, durch gegenseitigen Druck meist vieleckigen, derbwandigen Kammern zusammengesetzt, in welchen das **gelbbraun** gefärbte Plasma eingebettet liegt. Diese Sklerotien oder Dauerzustände werden dann gebildet, wenn die Plasmodien infolge von Mangel an Wärme, Feuchtigkeit, Sauerstoff, Nahrung während des Sommers nicht zur Sporenbildung schreiten können. Auch kleine Plasmodien können diesen Zustand eingehen. Daher die gelben und gelbbraunen Körperchen bei den genannten Fischen, daher darunter solche, die zuweilen Sporen enthalten, daher die unregelmäßige, vieleckige Gestalt derselben. Und die schwarzen stark glänzenden Körperchen in ihnen? es sind feinere oder gröbere, mehr oder weniger stark lichtbrechende Körnchen, die als Reservestoffe bei den Sporenbildungen der Mycetozoen bekannt sind. Kurz — ein atavistischer Zustand der an das parasitäre Leben angepaßten Myxamöben!

Die Sarcosporidien haben mit den Myxosporidien nichts zu tun. Die charakteristischen Sporen fehlen; von einem Spiralpolfaden ist keine Rede, die von einigen Forschern gesehenen Anhänge haben eine ganz andere Bedeutung; es sind Cilien von Schwärmern.

Eine mehr zusammengehörige Gruppe sind die **Malariaparasiten, Gregarinen** und **Coccidien**, die als Parasiten sichergestellt sind. Gemeinsam ist ihnen die asexuelle und sexuelle Fruktifikationsform, die Schizogonie und Sporogonie usw. Aber auch ihnen muß ich die Protozoennatur rauben und zwar auf Grund folgender Erörterungen.

Wie steht es zunächst mit der systematischen Stellung des Malariaparasiten? Für welche Klassen ist derselbe nicht in Anspruch genommen worden? Man hat ihn zu den Amöben, Sarcodinen, Sporozoen, Coccidien, Gregarinen usw. gerechnet. Die Ausdrücke Hämosporidien, Gymnosporidien sind künstliche. Heute sagt man nach Dofleins Einteilung folgendermaßen: Als einzellige Lebewesen gehören sie zu dem Stamme der Protozoen. Da sie Pseudopodien, einen Kern, anisogame

Befruchtung, einen ungeschlechtlichen und einen geschlechtlichen Entwicklungsgang haben, so zählen sie zum Unterstamm Plasmodroma und da ihre Bewegung durch Parasitismus beschränkt und ihre Fortpflanzungskörper mit denen der Sporozoen fast übereinstimmen, nur daß sie nicht beschalt sind — weil ja die Übertragung von Wirt zu Wirt direkt erfolgt und die Fortpflanzungskörper (Sporen im zoologischen Sinne) nicht in die Außenwelt gelangen — so rechnet man sie zur Klasse der Sporozoen. Da ferner ihre Teilung immer nur am Ende der Entwicklung stattfindet, sind sie von Schaudinn zur Unterklasse der Telosporidia gestellt worden und weil ihr ungeschlechtlicher Entwicklungsgang dauernd intracellular, ihre Befruchtung anisogam und ihr geschlechtlicher Entwicklungsgang meist intrazellulär ist, so rechnet sie Doflein zur Ordnung der Coccidiomorpha und wegen des Fehlens der Schalen an den Fortpflanzungskörpern zu der Unterordnung der Hämosporidia. (Ruge, Malariakrankheiten). — Diese Bezeichnungen sind von Seiten der Zoologen gemacht; ihre wahre Natur ist anders zu bewerten.

Ganz zu verwerfen ist der Name: *Plasmodium malariae*. *Plasmodium* besagt ganz etwas anderes; das ist bekanntlich ein Entwicklungszustand der Mycetozoen usw., ein Zusammenfließen von einzelnen amöboiden Zellen. Er ist zuerst bei der Unkenntnis der Dinge auf den Malariaparasiten angewendet worden, weil er im Anfang der Entwicklung einen plasmatischen Körper darstellt. Auch kann von einem Rhizopoden keine Rede sein. Ich halte es überhaupt für ein ganz irriges Vorgehen deshalb, weil ein Parasit eine Cilie hat, ihn zu den Ciliaten, weil er amöboide Bewegung zeigt, ihn zu den Amöben, weil er eine Geißel zeigt, ihn zu den Flagellaten zu rechnen usw. Siegel spricht von dem Pockenerreger als einem Mittelding zwischen Sporozoen und Flagellaten. Für noch irriger halte ich es, aus diesen Merkmalen heraus phylogenetische Beziehungen zu konstruieren. Weil manche Bakterien und Spirillen Cilien haben, deshalb haben sie doch nichts mit den Protozoen zu tun; diese Lokomotionsorgane sind Erscheinungen der parasitischen Anpassung; sie hat die Natur bei der Akkommodation verwendet, ebenso wie die Natur auch noch später bei höheren Organismen typische Bildungen verwendet hat, die ihr von früher schon ganz geläufig waren. Cilien, Flagellen, Pseudopodien usw. gab es schon bei den protozoischen Urganismen. Als nun später parasitische Formen entstanden, haben sich diese bei der Anpassung im Wasserleben, in Flüssigkeiten, Feuchtigkeit usw. diese Hilfsorgane wieder zu nutze gemacht. Der Parasitismus ist etwas regressives, das hindert aber nicht, daß wir eine Reihe von Erscheinungen, die wir sonst in der Organismen-

welt finden, bei ihm wiederfinden, nur in veränderter Form. Die anfangs nur fakultativen und temporären Anpassungserscheinungen sind allmählich durch Vererbung konstant geworden. Und hierbei zeigt sich die Beobachtung, daß wenn einmal eine Art sich gebildet hat, diese je nach den veränderten Lebensbedingungen in der Folgezeit zu zahlreichen Varietäten sich herausgebildet haben. Diese außerordentliche Mannigfaltigkeit gilt auch für die parasitischen Arten.

Cilien, Flagellen, amöboide Bewegung — das betone ich nochmals — sind daher nicht immer als tierische Merkmale aufzufassen; denn sie kommen auch in der Botanik bei den Algen und algenähnlichen Pilzen vor. Da diese Zeichen von den Zoologen nicht auseinandergehalten worden sind, so ist es kein Wunder, wenn wir bei einer Reihe von Mikroorganismen zoologische Bezeichnungen haben. Mag die Zoologie den Malariaparasiten für sich requirieren, der genetische Parasitismus sagt anders. Wo in aller Welt kommen die gelbbraunen Körperchen her in der Mücke, welche ich früher genauer beschrieben habe? Woher auf einmal diese Farbenveränderung? Diese Pigmentierung findet nur eine Erklärung als atavistische Erscheinung. Sie deutet auf die Dauersporenbildung bei den Chytridiaceen hin, welche dieselbe gelbe und kastanienbraune Färbung zeigen. Ich verweise auf das früher Gesagte. Höchstwahrscheinlich wird dieser Zustand hervorgerufen durch niedrige Temperaturen und ungünstige Bedingungen.*) Grassi fand die gelbbraunen Körperchen nur im Winter. Sie erscheinen uns in den verschiedensten Formen, rund, länglich, unregelmäßig usw. Sie repräsentieren nach meiner Ansicht auch nicht regelmäßige, lebende Dauersporen, welche durch Wiederübertragung

*) Von vielen Seiten wird hervorgehoben, daß der Infektionsmodus bei der Malaria lückenlos klargelegt und der einzige sei. Ich erkenne die Übertragung durch die *Anopheles* unbeanstandet an, aber nicht halte ich für endgültig festgestellt, daß dies — der einzige Infektionsmodus ist. Mag man immer wieder neue Einwürfe machen und die gesuchten *Anopheles* schließlich finden — es besteht dennoch eine Reihe von epidemiologischen unerklärten Einwüfen. Dahin gehören die großen echten Epidemien, die zuweilen in ganz kurzer Zeit plötzlich große Landstrecken und Ortschaften überziehen. Derartige große Epidemien sind vielfach beobachtet worden. Hier kann die geringe Zahl der *Anopheles* gar nicht in Betracht kommen (Mißverhältnis zwischen der Zahl der *Anophelinen* und der intensiven Malaria-durchseuchung, ferner Mißverhältnis zwischen dem Gang der epidemischen Malaria-kurven und dem Auftreten von *Anophelinen*). Warum ereignen sich in Finnland und Rußland die ersten Frühjahrsfieber schon zur Zeit der Schneeschmelze, wo an stechende Mücken noch gar nicht zu denken ist; es sind dort Ersterkrankungen mitten im tiefsten Winter beobachtet worden. Ferner existieren in Toskana Gegenden, in denen die *Anopheles* günstige Existenzbedingungen und im Sommer die nötige Temperatur zur Weiterentwicklung der Malariaparasiten finden. Ständig wandern dort

auf andere Mücken eine Fortpflanzung und Neuinfektion hervorrufen können, sondern es sind durch Temperatureinflüsse herbeigeführte Störungen, für uns aber von größtem Wert, insofern sie in dieser Form zeigen, wes Geistes Kind die Malariaerreger sind. Die Oocyste repräsentiert einen Sporangiosorus. In einzelnen Sporangien können auch noch Sporozoiten vorkommen, wie es tatsächlich beobachtet wird. Übrigens beobachtete Grassi ähnliche gelbe Körperchen auch bei nicht malarischen Mikroorganismen. Abgesehen davon, daß die Braunfärbung von Dauersporen eine bekannte Erscheinung ist, weiß man aus der Pilzkunde, daß manche Pilze beim Absterben eine Umwandlung von hellen gelblichen Farbstoffen in gelbbraune, dunkelbraune, oder schwarzbraune erfahren (Melanosis). Vielleicht spielen sich dabei oxydierende Wirkungen des atmosphärischen Sauerstoffs ab. So können Pilzzellen ferner beim Übergang in den Ruhezustand ihre Wandungen mehr oder minder stark verfärben, wobei ganz dunkle Töne entstehen. Die Sporen der Brandpilze, vieler Hutpilze und Bauchpilze, vieler Schlauchpilze, die Zygosporien der Mucorinen, die meisten Gemmenbildungen sind Beispiele für dieses interessante Phänomen. Und daß mancher makroskopische Pilz sich beim Aufbrechen unter den Augen verfärbt, dürfte bekannt sein. *)

Wir kommen zu den **Epithelschmarotzern**, den **Gregarinen** und **Coccidien**. Beide Klassen interessieren hauptsächlich durch ihre Fortpflanzungsverhältnisse, auf die wir nicht näher eingehen. Nur auf die Reifung der entleerten Cysten bei Sauerstoffzutritt außerhalb des Körpers sei hier aufmerksam gemacht. Auch sie nehmen dabei eine festere Membran an. Die einzelnen Stadien der Entwicklung zeigen unverkennbar

malariakranke Menschen ein, trotzdem kommt die Malaria nicht weiter zur Verbreitung. An Ort und Stelle erkranken die Ortseingesessenen nicht. Warum erscheinen in Italien die Tertianfieber meistens im Frühjahr, die Tropenfieber im Sommer und die Quartanfieber erst im Herbst? Nicht befriedigend erklärt ist das Auftreten von Malaria in unbewohnten Wildnissen usw. Plehn plaidiert noch für einen anderen Infektionsmodus. Selbst Manson, der Vater der Malaria-Mosquittheorie, dachte an einen solchen; die Ansteckung erfolge nicht ausschließlich bloß durch die Mücken. Unter andern hielt er es für möglich, daß die „black spores“ mit toten Mücken in den Erdboden gelangen, sich dort lebensfähig erhalten, bei Erdarbeiten auf die Oberfläche gelangen und infizieren. Wie dem auch sei, es ist nicht ausgeschlossen, daß noch ein anderer Infektionsmodus durch ectogene Dauersporen vorkommt. Das an einzelne Küstenstriche gebundene Vorkommen des Schwarzwasserfiebers läßt auch auf besondere pigmentbildende Varietäten des Malariaerregers schließen. Die Zeit und die intensivere Beschäftigung mit den Chytridiaceen in der Folgezeit wird lehren — ob ich richtig postuliere.

*) Ich erinnere auch an den Farbenwechsel in Präparaten von zum Teil grasgrünen Chloromen.

auf die Entwicklungsstadien der so mannigfachen Gruppe der Chytridiaceen hin, mit ihren Schwärm- und Dauersporenstadien. Wie merkwürdig sind die Sporoducte und die die Amyloidreaktion zeigenden Gregarinenkörner! Alles zusammengefaßt, können auch sie nur als „angepaßte Chytridiaceen“ betrachtet werden. Auch das haben sie miteinander gemein, daß pathogene und nicht pathogene Arten unter ihnen vorkommen und sie sich an die verschiedensten Tierklassen und an die verschiedensten Organe und Gewebe angepaßt haben. Die Gregarinen weisen keine pathogenen Arten auf; sie schmarotzen niemals bei Vertebraten. Umgekehrt schmarotzen die Coccidien vorwiegend bei fast allen Klassen der Wirbeltiere. Von den Säugetieren sind fast ausschließlich Pflanzenfresser befallen. Sie zählen unter sich eine Reihe pathogener Arten und verursachen bei verschiedenen Tieren schwere Seuchen. Bekannt ist die Coccidienkrankheit bei Kaninchen, die Rote Ruhr der Rinder, der Schrotausschlag bei Schweinen, die Coccidienkrankheit der Fasanen, die Coccidiosis intestinalis bei Hühnern usw. Ich mache auch hier auf das *Coccidium fuscum* aufmerksam, den Erreger der Spiradenitis coccidiosis suis. Wenn auch die experimentelle Übertragung von einem Tier auf das andere durch Sporenfütterung nachgewiesen ist, so halte ich es mit Rücksicht darauf, daß einzelne Seuchen auf Gras- und Pflanzenfütterung zurückzuführen sind, nicht für ausgeschlossen,*) daß der erste Ursprung durch frei auf Pflanzen oder Gras parasitisch vorhandene Chytridiaceensporen verursacht wird, Massenerkrankungen auf diese Weise plötzlich entstehen und später durch mit den Sekreten kranker Tiere entleerte Sporen eine Weiterverbreitung und Neuinfektionen erfolgen können.

*) Nach meiner Ansicht wird uns in der Folgezeit die genauere Analysierung der Pilze der Futterpflanzen und der Weiden vielfach einen Fingerzeig geben, auf welche Weise bei Tieren namentlich Pflanzenfressern, Infektionen zustande kommen. Daß die heutigen Erklärungen nicht befriedigen, liegt klar auf der Hand. Es können unmöglich immer der Kot und die Sekrete sowie blutsaugende Insekten als Vermittler in Betracht kommen. Wie eigenartig ist der Weidegang z. B. bei der **Pferdesterbe**. Empirisch wissen wir folgendes: Die Keime gedeihen in der Natur nur bei zusagender Wärme, einem mittleren Feuchtigkeitsgrad und der Abwesenheit direkten Sonnenlichts. Schnelles und langsames Trocknen im Schatten zerstört die Keime in wenigen Stunden, ebenso der erste Frost. Der Weidegang ist für die Pferde ungefährlich, wenn die Gräser nicht mehr feucht vom Nachttau sind. Ungefährlich ist derselbe auch während der Dauer eines Regenfalles. Feuchte und gleichzeitig warme Witterung bringt stets eine Exacerbation des Seuchenganges mit sich. Die Pferdesterbe beschränkt sich auf die heiße und regnerische Jahreszeit. Die sogenannte „Pferdesterbezeit“ ist örtlich und zeitlich begrenzt. Man kann die Pferdeprophylaktisch schützen, wenn man diese während der Nacht- und Morgenstunden, so lange der Tau auf den Gräsern liegt, von der Weide fern hält. Auch bei reiner

Während wir bei den bisher erwähnten Affektionen die Erreger sicher kennen, kommen wir jetzt zu einer Reihe von Krankheiten, bei denen sehr ähnliche Einschlüsse vorkommen. Aber ihre Natur ist strittig. Man schwankt zwischen Parasiten und Degenerationsprodukten. Ich meine das **Epithelioma contagiosum**, die **Pagetsche**, die **Darriersche** Krankheit und — last not least — das **Karzinom**! So kehren wir, uns krebsartig rückwärts konzentrierend, immer wieder zum Krebs zurück.

Das *Epithelioma contagiosum* ist in onkologischer Beziehung besonders interessant. Es ist selbst kein wirkliches Epitheliom im histologischen Sinne eine Epithelwucherung fast ohne Beteiligung des Bindegewebs, ohne alveoläre Struktur, es ist vielmehr eine Tumorart, die zu den akuten Exanthemen überleitet, besonders der Schafpocke. Außer dem *Molluscum contagiosum* kennen wir die sogenannte Taubenpocke; sie kommt hauptsächlich bei Hühnern und Tauben vor, aber auch bei Trutzhühnern, Gänsen, Habichten findet sie sich. Menschen- und Geflügelpocken sind anerkannt ansteckend und übertragbar. Das haben die Untersuchungen von Retzius und Pick gezeigt (Inkubation zirka zwei bis drei Monate). Bei beiden haben wir in den Epithelzellen ganz ähnliche intracelluläre Einschlüsse, die sogenannten *Molluscumkörperchen*, eirunde, starkglänzende Gebilde. Die *Inclusa* sind durchaus charakteristisch, so daß man daraus die Diagnose stellen kann. Auch diese Einschlüsse sind noch umstritten und noch nicht ist entschieden, ob Parasiten oder Degenerationsprodukte. Außer der Kohlhernie, welche in der Botanik eine parasitäre geschwulstartige Wucherung repräsentiert, habe ich der Taubenpocke immer und immer wieder meine Aufmerksamkeit zugewendet und bereits in meinem Organisationsplan gerade auf die Erforschung dieser Epithelwucherung hingewiesen. Wenn sie auch nicht eine typische karzinomatöse Geschwulst repräsentiert, schwebte sie mir doch immer als eine vergleichbare vor, als ein Schlüssel für das Dunkel der Krebsätiologie, — ein *gradus ad cancerum*. Als welche Parasitenart sich der Erreger auch schließlich herausstellen würde, ich habe niemals von der Überzeugung abgesehen, daß die Ursache dieser Affektion ein Parasit sein müsse und zwar ein Epithelparasit.

Stallhaltung darf taufeuchtes Gras, an welchem das unbekannte Virus in irgendeiner Form gebunden sein muß, den Pferden nicht vorgelegt werden. In relativ niedrigen Weidedistrikten ist das Virus besonders verbreitet. Hochgelegene Orte schützen davor. Merkwürdig ist auch das Faktum, daß das Virus während der Dauer heftiger Regengüsse dem sonst verseuchten Weideterrein nicht anhaftet, sondern die Seuche tritt gewöhnlich dann erst auf, wenn zirka 10—12 Tage nach einem heftigen Regen verflossen sind. Sollten diese merkwürdigen epidemilogischen Momente von der Biologie eines auf den Futtergräsern parasitierenden Pflanzenparasiten abhängig sein?

Es hat sich gezeigt nach den Experimenten von Marx und Stiker, daß das Virus der Taubenpocke durch Berkefeldfilter filtrierbar ist; ebenso zeigte Juliusberg, daß nach Filtrierung des Virus des Epithelioma contagiosum des Menschen Ansteckung erfolgt. Daraus folgerte man, daß die Erreger eminent klein sein müßten und die verhältnismäßig großen Molluscumkörperchen die Erreger nicht sein können; diese Folgerung wurde gemacht unter der Voraussetzung, daß der Erreger von einer konstanten Form sei.

Wer aber jahrelang sich mit den niedrigsten tierischen Lebewesen beschäftigt hat, mußte von vornherein der Ansicht sein, daß von einer bestimmten konstanten Form bei dieser Art Erreger keine Rede sein könne. Ich trat daher der Klarlegung dieser Einschlüsse, sobald sich Gelegenheit bot, immer wieder näher, um so mehr, weil eine ganz analoge Erkrankung bei Tauben und Hühnern vorkommt und diese ein gutes Laborationsmaterial bietet. Dazu kam, daß entsprechend meinem Ideenkreise von den akuten Exanthemen auch diese Affektionen in ihrem klinischen Verlauf analoge Beziehungen zu den akuten Ausschlagskrankheiten darbieten. Nach meinen Ermittlungen gibt es auch bei den Taubenpocken ein endemisches Vorkommen. In manchen Gegenden ist die Seuche häufiger, in manchen Orten ist sie selten oder fehlt ganz. Aus manchen Dörfern bringen die Leute immer wieder Taubenpocken zum Verkauf nach der Stadt. Diese Erkrankung wird auch in Indien beobachtet, epidemisch und mehr den ganzen Körper befallend.

Beim Menschen sieht man die kleinen Geschwülste, die gewöhnlich in der Mitte eine vertieft liegende Öffnung haben (Delle), besonders im Gesicht und am Hals, an beiden Händen, Vorderarmen, Genitalien, gelegentlich auch an anderen Körperstellen. Bei unserer einheimischen Taubenpocke finden sich die Hautaffektionen vornehmlich an den unbefiederten Teilen der Haut (Kamm, Kehllappen, Augenlider, Schnabelwinkel, Ohr, After usw.); sie sind erbsen-, bohnen-, kirschgroße Wucherungen, derb und zuweilen knorpelhart, ähnlich wie manche Formen der Schafpocke, die Steinpocken. Zuweilen von blumenkohlartigem Aussehen. Schon das Vorkommen am ganzen Körper deutet darauf hin, daß auch hier nicht bloß eine regionäre Ausbreitung, sondern auch eine Verschleppung des Agens durch den Blutstrom stattfinden muß. Histologisch besteht die Taubenpocke aus einer ausgesprochenen epithelialen Hyperplasie (Proliferation und Vergrößerung) mit geringer Beteiligung des Bindegewebes; keine alveoläre Struktur; die Wucherungen wachsen gewöhnlich nicht über die Matrixschicht hinaus; doch wachsen sie bei heftiger Infektion (jungen Tauben) zuweilen auch

zapfenartig in das tiefgelegene Gewebe; bei schweren Fällen können diese Wucherungen sogar in das Knorpelgewebe der Augenlider eindringen (Reischauer). Mitosen nur im Stratum Malpighi. In der Regel verfallen diese Wucherungen bald der Degeneration; der Inhalt wird breiig, Zerfall, die Molluscumkörperchen liegen auch extracellulär. Es bildet sich ein Schorf, der aus kernlosen, verhornten Epithelzellen besteht. Heilung ohne Narbe. Außer diesem klinischen und histologischen Interesse haben von jeher die charakteristischen *Inclusa* die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt. Von der Parteien pro und contra hin- und hergeworfen schwankt ihr Charakterbild in der Geschichte der Einschlußkrankheiten. Unter den verschiedenartigsten Bezeichnungen ist diese Tumorart beschrieben worden. Man kann übrigens Virchow nicht als Verfechter der Coccidiennatur der Molluscumkörperchen bezeichnen, wie es von Neißer geschehen ist. Er hat zwar auf die Ähnlichkeit dieser Gebilde mit Prorospermien, speziell mit Coccidien, hingewiesen (cf. V. Archiv, Bd. XXIII, 1865). In einer späteren Arbeit (Arch. 33, S. 151) erklärt er jedoch ausdrücklich, „daß er nichts wahrgenommen habe, was auf einen solchen (parasitischen) Ursprung hinweise“. Für die Parasitennatur derselben sind eingetreten: Bollinger, Rivolta und Delprato, Neißer, Morau, Touton, Ziegler, L. Pfeiffer usw. Dagegen sprachen sich aus Török und Tommasoli, welche sie für colloide Degenerationsprodukte hielten, Pilliet, der sie mit den sogenannten Hassalschen Körperchen der degenerierten Thymusdrüse verglich, Kromayer (Degeneration der Epithelfasern), White und Robey (Keratingebilde), H. Herzog (physikalische und chemische Dekomposition des Zellprotoplasmas) usw. Unter den Anhängern der parasitären Auffassung wurden die Schmarotzer von Rivolta für einen pflanzlichen Keim (*Epithelomyces*) gehalten, Touton und Neißer dachten an eine Sporozoenart, Sanfelice erklärte sie für Blastomyceten. Letzterer wollte mit dieser Kultur auch durch Impfung bei Tauben die Krankheit wieder erzeugt haben; dies erwies sich jedoch bei Nachprüfungen als irrig. Ohne Zweifel ist hierbei das Mißgeschick passiert, daß in der erhaltenen Kulturflüssigkeit noch kleinste Stadien des entnommenen Kulturmateri als vorhanden waren, wie dies ja auch bei anderen Krankheitserregern, z. B. Variola vorgekommen ist.

Tinktoriell ist es bislang nicht möglich gewesen, Klarheit über die Parasitennatur zu schaffen. Auch Reischauer*), der sich neuerdings eingehend mit der Taubenpocke beschäftigt hat, betont, daß dies durch Färben nicht möglich ist. Auch die mikroskopischen Untersuchungen

*) Über die Pocken der Vögel, ihre Beziehungen zu den echten Pocken und ihre Erreger. Centr. f. Bakt., Bd. 40, Heft 3, 4, 5.

L. Michaelis'*) haben die Frage nicht zur Entscheidung bringen können. Nach ihm ist die Bildung der Körperchen eine ganz spezifische Erscheinung. Vergleiche mit der normalen Haut zeigten nicht, daß die Pockeneinschlüsse etwa den normalen dort vorkommenden Fettkörnchen analoge Bildungen seien. Die erzielte Beizen- und Fettreaktion ist nach ihm geknüpft an eine fettartige und albuminoide Substanz. Er denkt daran, daß es sich um eine unter dem Einflusse der Infektion stattfindende pathologische Abartung des Verhornungsprozesses oder besser eines Vertalgungsprozesses handelt. Gegen die parasitäre Natur der Einschlüsse sprechen nach ihm die Filtrierbarkeit des Virus und „das Fehlen der Molluscumkörperchen in der Matrixschicht der Epithelzellen, in denen doch gerade die Wucherung stattfindet und das Auftreten in den höheren Schichten, in denen gerade der Verhornungsprozeß seinen Anfang nimmt“. Aus der sehr bemerkenswerten Bendaschen Arbeit an gehärtetem und gefärbtem Untersuchungsmaterial möchte ich hervorheben die Initialkörperchen (Neißers Keimkörperchen), die er in den tiefsten Lagen des Stratum spinosum der Epidermis konstatierte. Ich verweise auf die Abbildungen 1—9**). Sie ähneln mit ihrem Zentralpunkt und dem ungefärbten Hof den vogelaugenartigen Körperchen. Drei Eigenschaften charakterisieren nach ihm dieselben in auffälliger Weise, eine distincte Färbbarkeit, die scharfe Abgrenzung gegen das Protoplasma des Zelleibes und drittens Variationen der Form, der Größe und der Zahl, die kaum anders „wie als Teilungs- und Abschnürungsphänomene gedeutet werden können“. „Wenn die Körperchen selbst schon, sagt er, Produkte regressiver Metamorphose, wie Hyalin, Colloid wären, so würde ihr Verschwinden und ihre Umwandlung in den nächsten Schichten ein durchaus unverständlicher Vorgang sein. Benda stellt dann auf seinen Abbildungen die Veränderungen in den Epithelzellen der oberen Schichten dar, die Vergrößerung, Hohlraumbildung, Segmentation usw. In der Deutung dieser Veränderungen, entsprechend dem Entwicklungsgange des Parasiten, ist er auf dem besten Wege, aber im stratum corneum angekommen stößt er wieder in das Horn der Cellularpathologie. In den oberen Schichten läßt er die progressive Entwicklung aufhören, den Parasiten zugrunde gehen. „Die befallenen Zellen kennzeichnen sich nunmehr gegen die gesunden Epidermiszellen durch Abnormitäten des Verhornungsprozesses, durch Hyalinmetamorphose, sie werden statt zu Hornschüppchen, zu Molluscumkörperchen. „Auch Touton und Neißer kommen in ihren Abbildungen dem Vorgang des Entwicklungsganges schon nahe. Nur kommen sie

*) L. Michaelis, Zeitschr. f. Krebsforschung, 2. Heft.

**) Vgl. Tafel III Dermatologische Zeitschrift 1895, Heft 3

über die Sporenbildung nicht ins klare. Zur Entscheidung der Parasitenfrage ging ich meiner Gewohnheit gemäß von verschiedenen Seiten an das Problem heran. Ich untersuchte ungefärbt, im hängenden Tropfen bei Körperwärme, im Macerations-, und Austrocknungszustand.

Im ungefärbten, frischen Zupfpräparat erscheinen in den oberen Lagen die Molluscumkörperchen als stark lichtbrechende Kugeln, von der doppelten Größe des Zellkerns und mehr, struktur- und bewegungslos. Auf Zusatz von Wasser tritt zuweilen an der Oberfläche eine eigenartige, netzartige Zeichnung auf. In dem Stratum Malpighi beobachtet man kleine ca. $\frac{1}{2} \mu$ bis 2μ große runde Scheibchen, zuweilen von grünlich-gelblichem Glanze, sodann größere $4-5 \mu$ große gekörnte und kernhaltige Gebilde sowie größere $12-14 \mu$ große Kugeln, fein granuliert und Scheibchen enthaltende, in Cystenform, einfach und doppelt konturiert. Außerdem begegnet man Gebilden, die Reischauer mit Recht als Schollen bezeichnet. Sie repräsentieren sich wie Eier- oder Apfelsinenschalen, wie geplatzte Kugeln, zum Teil ganz formlos. In der Nachbarschaft derselben liegen oft eine Masse kleiner Kugeln oder Scheibchen. Zuweilen trifft man auch größere Kugeln, die innerlich wie segmentiert erscheinen.

Bei tagelang ausgedehnten Beobachtungen von Untersuchungsmaterial der Matrixschicht im Wärmemikroskop tritt unverkennbar eine Vermehrung der kleinen hyalinen Scheibchen auf; man kann auch sehen, wie von größeren morulaartigen Kugeln kleinste Kügelchen sich loslösen und gleich Schwärmern hin und herbewegen; auch ein ähnliches Auswandern aus cystenartigen Kugeln, wie ich es früher beim Ausschwärmen aus gelblichen Cysten beim Krebs beschrieben habe, läßt sich beobachten. Wichtig sind die Erscheinungen bei Anwendung der Macerationsmethode. Ich wendete diese an, um über etwaige Fortzuchtung der Parasiten Aufschluß zu erhalten. Unzweifelhaft wird hierdurch eine Fortentwicklung der Einschlüsse erzeugt. Untersucht man nach zirka zwei Wochen der Macerationsflüssigkeit entnommene Stellen der oberen Retelagen ungefärbt, so erblickt man in vergrößerten Zellen die fremdartige Einlagerung, erfüllt von radienartig gestellten, stumpf-keilförmigen, peripherwärts breiteren, zentralwärts schmälere Segmenten von fast homogener Beschaffenheit. Bei Einschlüssen in Zellen der obersten Schichten ist eine derartige Segmentierung nicht zu erkennen. Die Oberfläche, von dunkelgelblichem Glanze, erscheint undurchsichtig. Es gelingt aber bei längerer Einwirkung von Essigsäure durch starken Druck zuweilen die dicke, homogene Membran zum Platzen zu bringen, wonach sich dann ebenso die vorher beschriebenen ovalen Segmente entleeren.

Nach ca. 4 Wochen fallen in die Augen zwischen den Epidermiszellen, davon manche im Innern und am Rande ausgelocht, in kleinen und größeren Gruppen zusammenliegend, 10—15 μ große, rundliche, ovale, stumpfkeilförmige, zuweilen rechtwinklige Gebilde mit abgerundeten Ecken, mit zarter oder kräftiger Membran, deren Protoplasma fein oder gröber granuliert ist, mit Kern im Innern, ohne Bewegung. Weiter sieht man derartige größere 40—50 μ große Gebilde mit größeren Körnern, welche Amyloidreaktion zeigen. Sodann trifft man kleinste oft in großer Menge in Rasen zusammenliegende Kügelchen und Scheibchen, wie sie auch Neißer abgebildet hat. — Bei Untersuchung eingetrockneten Materials finden sich außer den sonstigen Einschlüssen eigenartige kleine runde Zellen von braunschwarzer Eigenfarbe, deren Inhalt ungemein kleine schwärzliche Körner enthält (Körnchenzellen), die aufgeweicht in physiologischer Kochsalzlösung zerfallen und deren schwarze Körnchen zu plasmatischen Scheibchen sich entwickeln können.

Es fragt sich, ob sich aus diesen verschiedenen Beobachtungen ein **genetischer Zusammenhang** konstruieren läßt. Ist es ein Parasit, und welcher Klasse gehört er an?

Es ist ein Parasit, aber freilich nicht ein Parasit von einer bestimmten, konstanten Form, sondern mit einem komplizierten Entwicklungsgang, der sich von der unteren Anfangs- bis zur oberen Endform folgendermaßen gestaltet. Nach meiner Vorstellung kann der Parasit lokal an einer Körperstelle eindringen, aber auch durch Wasser oder Nahrung aufgenommen, durch den Intestinalkanal in den Blutstrom gelangen und hier und da im Körper sich festsetzen. Der erste Schauplatz seiner Ansiedlung ist die unterste Schicht des Stratum Malpighi. Hier beginnt er in seiner Form als Initialkörperchen, als Schwärmer, mit ungefärbtem Plasmahof und einem Innenkern. In diesem Stadium dringt er in eine Epithelzelle ein, ist auch bei Dunkelfeldbeleuchtung zu sehen, veranlaßt Vergrößerung der Zelle und Proliferation von Nachbarzellen, die ihm weiter als Nährgewebe dienen. Nicht in alle jedoch dringt er ein. Auch Mehrlingsinfektionen bei Epithelzellen kommen vor. Eindringen in eine Zelle, vergrößert er sich, was sich im Protoplasma der Zelle durch dunkler werdende Trübung und Verdichtung dokumentiert. Durch Kernteilung wird darauf der vergrößerte Parasit zu einem maulbeerartigen Haufen von Schwärmern (Sporangien), welche, zerfallend, wieder in neue Zellen eindringen. *) Auch Michaelis

*) Daß es sich um aktive Schwärmer hierbei handelt, ersieht man auch daraus, daß zu einer Inoculation nicht Scarifizieren der Haut notwendig ist, sondern daß das Einbringen von Infektionsmaterial in die Konjunktiva sowie Einreiben der Haut genügt.

bildet auf Tafel V Fig. 7 Maulbeerformen ab. Außer diesen Sporangien bilden sich aber überdies als Nebenform durch Segmentation Schwärmsporangiensori (Sporangienmutterzellen), die in einzelne Sporangien, in denen wieder Schwärmsporen sich bilden, zerfallen. Wenn man gesagt hat, daß die Einschlüsse nach oben mehr verschwinden, so bin ich nicht der Meinung, daß dieselben zusammenfließen, sondern daß sie durch die Bildung der Sporangien sich auflösen und nur einzeln in dem oberen Terrain in das Dauersporenstadium übergehen. Die Segmentation (die größeren oval-stumpf-keilförmigen Teile), welche von verschiedenen Untersuchern gesehen aber als Sporen nicht anerkannt werden konnten, sind also nicht Sporen, sondern Sporangien. Die Schwärmsporangiensori haben als vegetative Stadien noch eine dünne Hülle, welche die Segmente erkennen lassen, je mehr aber die Bildung in den obersten kühleren Schichten vor sich geht, um so mehr erhalten sie eine dickere, dunklere homogene Membran, welche Segmente nicht mehr durchsehen lassen, das sind schließlich die fertigen Molluscumkörperchen, Dauersporen. Benda stößt sich daran, daß diese Segmente wieder konfluieren. „Er sagt, die fortschreitende Konfluenz der Segmente sind ein unumstößlicher Beweis gegen ihre Deutung als Sporen. Wir müssen unter Sporen zellenartige Elemente verstehen, und zwar Zellen, die durch eine besondere Organisation befähigt sind, ungünstigen Vegetationsbedingungen Widerstand zu leisten.“ Das ist die alte Vorstellung von Sporen. Es gibt aber auch vegetative Schwärmsporen und Schwärmsporangien, um welche es sich in unseren Fällen handelt.

Aber sind diese sichtbaren Stadien filtrierbar? wird man einwerfen. Die Filtrierbarkeit des Virus ist eine unumstößliche Tatsache geworden.

Die logische Schlußfolgerung zwingt zur Annahme eines Dauerstadiums. Bekannt ist auch bei Lyssa,*) Pocken usw., daß das Virus sehr resistent ist gegen physikalische und chemische Einflüsse. Nun ist das Virus der Taubenpocke nach Marx und Sticker sehr widerstandsfähig gegen Kälte, Licht, Ansteckung; in einer Petrischale am Fenster stehend, war das Virus enthaltene Tumormaterial noch nach 2 Monaten lebensfähig; es verträgt 3 stündige Erwärmung auf 60°, Temperaturen bis Minus 12 Grad, Aufbewahrung in Glycerin und 1% Karbollösung. Nach Bollinger scheint es jahrelang in Ställen haften zu können usw. Das läßt auf Dauerzustände schließen. Indes die Filtrierbarkeit deutet auf enorm kleine, resistente Gebilde und als diese betrachte ich die vorher er-

*) Von den Negrischen Körperchen, die man ebenfalls zu den Zeileinschlüssen rechnen muß, ist bekannt, daß sich das Virus der Tollwut in Material, das sich in stinkender Fäulnis befindet, noch wochenlang lebensfähig und virulent erhält. — Die monatelange Tenazität des Pockenvirus in Krusten ist gleichfalls bekannt.

wähnten Körnerzellen, welche pulverförmige Körnchen enthalten und die wir auch bei der Variola sehen, deren Virus ebenfalls filtrierbar sich erweist. Es handelt sich hier also offenbar um Microsporen. Der Umstand, daß auf jedem Größenstadium bei dieser Art Erreger auch Cystenbildung, d. h. die Bildung einer festen Membran vor sich gehen kann, gibt uns die Erklärung für dieses Phänomen. Es sind dies ungemein kleine Cystchen, die in günstigere Bedingungen gebracht, pulverförmig zerfallen und deren Inhalt wieder zu vegetativen plasmatischen Stadien auskeimen kann. Wir haben es hier also mit verschiedenen nebeneinander einhergehenden oder folgenden Fortpflanzungsmodi zu tun. Man fragt schließlich, welcher Klasse gehört ein Parasit mit so komplizierten Zyklus an? Das Fehlen von Sicheln läßt Gregarinen und Coccidien ausschließen, ebenso schließt das Nichtvorkommen von den charakteristischen Sporen mit Spiralfäden Myxo- und Micosporidien aus. Auch ein ähnlicher Parasit wie der Malariaerreger kann nicht in Frage kommen; hier haben wir beschaltete Formen. Für Amöben, Myxamöben oder Infusorien und Flagellaten spricht kein Kriterium. Es muß also ein eigenartiger Parasit sein, sein Entwicklungsgang ist bei näherer Erwägung analog dem Entwicklungsgang der Chytridiaceen, doch mit dem Bemerkten, daß hier sexuelle Vorgänge nicht vorliegen. Nun erinnern wir uns, daß die Synchytriaceen ähnliche Entwicklungsstadien darbieten: Schwärmer, Schwärmsporangien, Schwärmsporangien- und Dauersporangiensorus; was aber diese Klasse besonders auszeichnet, ist das Eingehen eines Unterbrechungs-, eines Ruhe-, eines Cystenstadiums, deren Keimung erfolgt in der definitiven Ausbildung des Schwärmsporangiums. Nach meiner Ansicht haben wir es demnach bei dem Erreger der Taubenpocke mit einer akkomodierten Synchytridiacee zu tun, die in der Matrix ihr Anfangs- und in der oberen Epidermis ihr Endstadium erreicht, mit Bildung von Nebenfruchtformen. Der Einwurf von L. Michaelis, daß das Fehlen der Molluscumkörperchen in der unteren Schicht gegen einen Parasiten spricht, ist nicht stichhaltig. Sie sind eben als Initialkörperchen darin vorhanden. Pflanzliche Parasiten brauchen im Körper durchaus nicht Cellulosereaktion zu zeigen. Daß die Parasiten und deren Membranen unter den veränderten Bedingungen chemische Alterationen eingehen, ist durchaus nicht auffallend und ebenso spricht die Fettreaktion der Molluscumkörperchen nicht gegen die parasitäre Auffassung, nachdem sich herausgestellt hat, daß echte Parasiten pflanzlicher Natur, wie Actinomyces, ausgesprochene Fettreaktion zeigen.

Bekannt sind ferner die Einschlüsse bei der Darrierschen und Pagetschen Krankheit (Corps ronds). Es handelt sich dabei um analoge

Körperchen; runde Gebilde, intracellulär liegend, oft von einer doppeltkonturierten Membran umgeben, etwas größer als die Zelle, sehr widerstandsfähig gegen chemische Einflüsse, in deren Innern sich entweder Protoplasma mit Kern oder Teilungsstadien befinden. Langes und Breites ist zur Ergründung ihrer Natur geschrieben worden. Von vielen anderen werden sie für Degenerationsprodukte angesehen; ihr parasitärer Charakter wird bezweifelt. Eine Reihe von Forschern wiederum hielt sie für coccidienähnliche Parasiten. Während wir bei dem *Molluscum contagiosum* wohl von einer Epithelwucherung, aber noch nicht von der histologischen Struktur des Krebses sprechen können, treten bei der Darierschen und Pagetschen Krankheit bereits Beziehungen zum Krebs auf. Letztere Erkrankung an der weiblichen Brustdrüse beginnt histologisch mit einer peripheren Wucherung der epidermalen Schicht. In den Malpighischen Zellen, auch in den Milchgängen sind die Darierschen Körperchen zu finden, runde Gebilde, intracellulär, oft von einer doppeltkonturierten Membran umgeben. Das weitere Stadium besteht nun in einer Ulceration und Einziehung der Warze und dieses führt dann allmählich in den meisten Fällen zur Entwicklung eines Plattenepithelialkrebsses. Da hier eine Beziehung zum Krebs vorliegt, so erscheint es außerordentlich wichtig, die wahre Natur der Darierschen Körperchen zu ergründen. Es dürfte daher, sobald sich Gelegenheit bietet, erforderlich sein, auch diese den Methoden der Maceration und Fortzucht zu unterwerfen. Ich selbst habe diese Krankheit nicht beobachtet. Es sei noch bemerkt, daß die Darierschen Gebilde sich nicht ausschließlich bei den beiden genannten Erkrankungen finden, es sind derartige Körperchen auch in Hauthörnern, in einem Falle von Angiokeratom usw. beobachtet worden. Sehr ähnliche wie die Darierschen Körperchen wurden ferner konstatiert von Malassez in echten Epitheliomen, von Albarran in Blasenepitheliomen usw. Es eröffnet sich hier noch ein reiches Feld der vergleichenden Inklusaforchung. Man erzeuge nach meiner Methode aus diesen Gebilden weitere Entwicklungsstadien, um zur Klarheit zu gelangen.

Wir kommen schließlich zum **Krebs**, der wichtigsten der „Einschlußkrankheiten“. Ich habe bisher etwas weiter ausgeholt und im vorstehenden eine Reihe anderer Erkrankungen mit Einschlüssen in den Kreis der Betrachtung gezogen. Ich habe dies getan, um meinen Ideengang besser verständlich zu machen. Bei einem so schwierigen Problem, wie dem des Krebses, das anscheinend bisher jeder Zugänglichkeit spottete, halte ich einen Klimax der Beweisführung für indiziert. Bloße Leitsätze würden niemand überzeugen. Wir kommen zum Punctum saliens!

Es fragt sich nunmehr: Ist die Ursache des Krebses ein Parasit? und wenn es ein Parasit ist, welche systematische Stellung nimmt er ein?

Es muß ohne weiteres zugegeben werden, daß bislang ein unanfechtbarer Beweis für die parasitäre Natur der Karzinomzelleneinschlüsse nicht erbracht worden war. Keine elektive Färbung hat das vermocht, aus den chaotischen Gebilden in den Tumorzellen durch spezifische Tinktion einen Parasitenzyklus klarzulegen.

Daß in den labilen Geschwulstzellen sich regressive Vorgänge abspielen, liegt auf der Hand. Es kann das Zellprotoplasma schleimig, hyalin, colloid degenerieren, vakuolisieren; es können zellige Elemente (Leukozyten, rote Blutkörperchen, andere Dinge) in die Tumorzellen eindringen und degenerierend zerfallen, es kann Einschachtelung sich ereignen, es können die Kerne hypertrophieren, homogenisieren, vakuolisieren, sie können sich auflösen, die Kerne können asymmetrisch sich teilen, gestörte Mitosen, Versprengung und Verklumpung von Chromosomen, Zerfall von Chromosomenschleifen sind möglich, es können auch die Nucleoli hypertrophieren, homogenisieren, vakuolisieren, entarten und sich auflösen, es können ferner abnorme Centrosomen auftreten, es können die Zellen partiell verhornen und die erhaltenen protoplasmatischen Teile zu abenteuerlichen, gleichsam amöboiden Bildungen Veranlassung geben usw. Wer will das bestreiten bei einem Tumorzellprozeß, der so mit Zerfall, Geschwür und Nekrosen einhergeht. Auch das läßt sich nicht bestreiten, daß diese Degenerationsgebilde gewissen Formen von einzelligen Organismen ganz ähnlich sehen, besonders die Vakuolen. Aber das ist nach meiner Ansicht kein Grund, die Hände in den Schoß zu legen, und nicht immer wieder zu prüfen, ob nicht dennoch Parasiten unter diesen regressiven Vorgängen vorhanden sind. Wissen wir doch, daß im Detritus und im Humus Parasiten leben können; wissen wir doch, daß Gebilde, die in der Tat lange Zeit für allerhand Degenerationsprodukte gehalten worden sind, schließlich als *Contagia viva* sich entpuppt haben. Die Schwierigkeit wächst noch mehr dadurch, daß selbstverständlich auch Parasiten im Körper degenerieren und diese ganz abweichende Formen annehmen können. Künstliche Einverleibungen von Parasiten haben dies zur Genüge dargetan. Morphologische und chemische Veränderungen sehen wir bei ihnen auftreten, nicht selten fettige Entartung.

Wir haben also intakte und degenerierte Tumorzellen, phagozytäre Elemente sowie normale und veränderte Parasiten regellos durcheinander, einen Schutthaufen vor uns, der jedoch nicht abhält, daß darin etwas wachsen kann.

Es ist ein eigenes Verhängnis gewesen, daß zwei Inklusaformen, die man als den Erreger des Krebses ansprach, Fiasko gemacht haben, die fuchsin- und avioculären Körperchen. Von beiden hat sich herausgestellt, daß sie auch bei anderen nicht krebsigen Affektionen vorkommen. Das muß zugegeben werden.

Wir müssen hier einmal zum besseren Verständnis wieder abschweifen und neuere Cytologie treiben — in die Arcana der Zellen etwas tiefer hinabsteigen.

Mit Staunen haben wir in den letzten Dezennien gesehen, wie kompliziert die Kernteilungen in den Zellen sich abspielen. Dabei ist auch ein Bestandteil der Zelle mehr in den Vordergrund getreten, das Centrosoma und die Zellsphären. Man erkannte, daß auch dieses als ein wichtiges Nebengebilde bei der Zellteilung eine Rolle spielt. Sodann zeigte C. Niessing ihre Rolle beim Aufbau der Samenfäden bei Säugetieren, indem der Zellkern zum Schwanz, die Sphäre zum Kopf der Samenzelle wird. Weiter zeigte Fr. Mewes in seiner Publikation:*) „Über eine Metamorphose der Attraktionssphären in den Spermatogonien von *Salamandra maculosa*“, daß sie ganz unabhängig von der Zelle, in der sie vorkommen, ein selbständiges Leben führen und einen eigenartigen Entwicklungsgang dahin nehmen, daß sie in kleinste Stücke zerfallen und aus diesen wieder neu entstehen. Diese befremdliche Erscheinung wurde weiter bestätigt durch Rohdes**) Untersuchungen in Ganglienzellen der Frösche. Er fand, daß die Sphären aus einem, dem Zellkern entsprechenden Zentralkern (Centrosoma) und aus einer, den letzteren umgebenden Grundsubstanz, bestehen, welche sich dem Protoplasma der Zelle vergleichen läßt. In der Grundsubstanz liegen feinere Körnchen wie in der Zelle, ebenso fehlt auch nicht eine der Zellhaut entsprechende Umhüllung. Auch die Centrosomen sowie der Zellkern bestehen aus einer Grundsubstanz, in welche eine andere stärker färbbare Masse eingelagert ist. Diese Gebilde teilen sich häufig, ohne daß je eine Teilung der Zellen, in der sie leben, erfolgt, führen Bewegungen aus, da man sie in Zellen unregelmäßig zerstreut und auch selbständig außerhalb der Zelle findet; sie zerfallen schließlich in kleine Stücke und in winzige Körnchen, die sich oft zu Dutzenden in den Zellen finden. Diese kleinsten Kügelchen wachsen dann wieder zu Sphären heran. Kurz, sie durchlaufen also ganz unabhängig in den

*) cf. Archiv f. Mikrosk. Bd. 44.

**) E. Rohde, Untersuchungen über den Bau der Zelle. II. Über eigenartige aus der Zelle wandernde Zellen und Centrosomen und ihren Zerfall. Mit Tafeln. XVII—XIX. Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie. Bd. 75, 1903.

Zellen ihren eigenen Entwicklungszyklus. Raoul Francé*) bemerkt in seiner Besprechung der Rohdeschen Untersuchungen dazu, was liegt hierbei vor? ein integrierender Bestandteil der lebenden Grundsubstanz oder handelt es sich dabei um einen eingewanderten „Parasiten“? Beides wäre nach ihm möglich. Für den Parasitismus spräche „die in sich abgeschlossene Organisation, welche durchaus nicht primitiver ist, als die einer der bekannten Zellparasiten. Ja, sie erinnert sehr stark an eine gewisse Sorte von Parasiten, nämlich an die **Chytridien**, einzellige parasitische Pilze, welche in einzelnen Pflänzchen und Infusorien schmarotzen und sich ganz ebenso aus kleinen Keimen entwickeln und in solche zerfallen, wie die Sphären. Das Auswandern aus den Zellen ist ein normaler Vorgang bei diesen Parasiten.“ Spricht dies für einen Parasiten, so wiederum spielen aber die Sphären bei der Zellteilung und der Samenfadensbildung eine sehr wichtige Rolle; sie sind mithin ein lebenswichtiges Organ der Zelle, welches jedoch **gewissen Entwicklungsstadien der Chytridien** sehr ähnlich ist. Nun hat, wie wir erwähnten, schon Borrel die Centrosomen mit den vogelaugenartigen Körpern in Beziehung gebracht. Es wird Aufgabe der Cytologen sein, diese Vorgänge der Centrosomteilung in den Zellen weiter zu prüfen. Es kommen dabei in der Tat auch vogelaugenartige Formen vor. Sollte sich diese gleichsam multiple Teilung der Sphären weiter bestätigen, so würde nach meiner Kombination weiter zu erwägen sein, ob nicht die Fuchsinkörperchen damit zu tun haben, deren Ursprung immer noch nicht feststeht, die aber nachgewiesenermaßen dem Krebstumor nicht eigentümlich sind, sondern vielfach auch bei nicht krebsigen Tumoren, ferner bei sehr mannigfaltigen Affektionen vorkommen, ja überhaupt bei regem Stoffumsatz im Körper sich einstellen. Bekanntlich hat man alle möglichen Ursprungsmöglichkeiten für die Fuchsinkörperchen angenommen, Sekrete, Exkrete, Gerinnungsvorgänge in Kapillaren, aber der Umstand, daß sie intra- und extracellulär sich finden, daß manche Formen gebuckelt sind, daß sie eine Vorliebe für saure Anilinfarbstoffe haben usw., gibt Anlaß zu denken, daß bei Hypernutrition, bei regem Stoffwechsel die Centrosomen eine vermehrte, überstürzte Tätigkeit entwickeln in dem oben beschriebenen Modus und ihre Teilprodukte in der weiteren Umänderung dann unsere Fuchsinkörperchen darstellten. Ja es sind von mancher Seite die in der Nähe befindlichen Mastzellen mit den Fuchsinkörperchen in Beziehung gebracht worden. Sollten vielleicht Leukocyten, diese Straßenkehrer und Detritophagen, an Stellen, wo ein reger Stoffwechsel

*) Umschau 1904, VIII. Jahrg., S. 51.

stattfindet, herbeieilen, um ungeeignetes Material fortzuschaffen und Gelegenheit zu nehmen, eine Mastkur zu gebrauchen?

Wir kennen bisher diese Verhältnisse in gefärbten Präparaten nur nebeneinander, den Biologen und Cytologen bleibt es vorbehalten, in der Folgezeit auch das Auseinander der in Betracht kommenden Gebilde klarzulegen und einen etwaigen Zusammenhang zwischen Centrosomenabkömmlingen, vogelaugenartigen resp. Fuchsinkörperchen und Mastzellen nachzuweisen.*)

Wenn der Nachweis dieser vermuteten Beziehungen bestände, wenn die Bildung der Plimmers und Fuchsinkörperchen als ein Produkt der Zellentätigkeit erkannt würde und sie nur der Ausdruck einer vermehrten Zellproliferation wären, so wäre es anscheinend — mit unserem Parasitenwitz zu Ende. Es wäre erwiesen, daß die produktiven und regressiven Vorgänge der Zellen die von uns als Parasiten angesprochenen Formen liefern. Aber es schiene nach meiner Ansicht das ungefähr so, als wenn man sagen wollte: Weil weiße Blutkörperchen amöboide Bewegung zeigen, können bei einem Prozeß, wo Amöben als Ursache verantwortlich gemacht werden, wirkliche Amöben gar nicht in Frage kommen. Die oberflächliche Ähnlichkeit allein ist noch nicht ausschlaggebend.

Nun ist es höchst auffallend, daß in der Botanik, wo wir es ebenfalls mit Zelleinschlüssen zu tun haben, ein solcher Kampf um die Natur derselben nicht entbrannt ist. Ich sehe den Grund darin, daß man hier nicht so viel gefärbt hat. Man hat mehr an natürlichen Präparaten die biologischen Verhältnisse beobachten können. In der Pflanzenzelle haben wir je nachdem als Einschlüsse: Chlorophyllkernchen, Stärkekörner, Proteinkörner, Inulin, Fettharze, Kristalle anorganischer und organischer Natur, Vacuolen usw. und auch parasitäre Einschlüsse. Es ist verhältnismäßig nicht schwer gewesen, durch direkte Beobachtung die Anwesenheit, das Eindringen, Weiterentwickeln, Auswandern von Schwärmern, Mehrlingsinfektion usw. unzweifelhaft zu erkennen und L. Pfeiffer hat das große Verdienst, auf diesem Gebiete ein außerordentlich reiches Material beigebracht zu haben.

*) Die Natur sehen wir vielfach bei Schädigungen des Körpers mit Überproduktion arbeiten, wie z. B. bei der Regeneration von Defekten usw. Sie schafft in schneller, fast sich überstürzender Weise möglichst viel Zellmaterial. Sie macht bei diesem Vorgehen außer von der mitotischen und amitotischen Zellvermehrung auch von der multiplikativen Kernvermehrung Gebrauch (multinucleoläre Zellbildung). So scheint auch der Riesenzellbildungsprozeß dann stattzufinden, wenn eine Gefahr, ein Fremdkörper usw. dem Körper droht, um möglichst viel Abwehrmaterial zu produzieren. Es wäre nicht zu verwundern, wenn unter Umständen durch verschiedenartige Reize auch eine multiplikative Vermehrung der Centrosomen erfolgte.

Es fällt namentlich beim Studium der Schwärmsporen erzeugenden Phycomycetenklassen auf, daß die jüngsten Stadien im Innern der befallenen Zellen sich sehr ähnlich sind; ein Punkt, auf den auch schon L. Pfeiffer aufmerksam gemacht hat. Erst mit weiterer Differenzierung, Sporenbildung usw. treten morphologische Unterschiede auf. Es handelt sich im allgemeinen um einfache plasmatische Gebilde, die einen Punkt im Zentrum und einen runden Hof haben. Auch die jüngsten Stadien der verschiedenen Klassen der Sporozoen sehen alle sehr gleichartig aus; das beobachten wir bei den Gregarinen, Coccidien, Malariaparasiten usw. Mehr oder weniger kommt ihnen allen ein vogelaugenartiges Aussehen in den Initialstadien (Schwärmerstadien) zu. Auch Doflein in seiner monographischen Abhandlung über Myxosporidien in den Zoologischen Jahrbüchern*) bildet Zellinklusa ab, die gefärbt den Vogelaugen durchaus gleichen und im Hinblick auf die in den Zellen maligner Tumoren befindlichen Einschlüsse neigt er bei der Erörterung der Frage: ob Degeneration oder Parasiten? der Ansicht zu, daß hier bei dem doch unzweifelhaft als Parasiten anerkannten Myxobolus Pfeifferi die nahe Beziehung untereinander für die Deutung der betreffenden Gebilde als Anfangsstadien des Parasiten spricht. Dazu kommt, daß die Schwärmer der Sporangien der Phycomyceten in ihrer einfachen Struktur im allgemeinen den vogelaugenartigen Körpern ähnlich sind, wie zahlreiche Abbildungen in Fachwerken dartun, namentlich im Ruhestadium.

Ich halte es für einen großen Fehler, daß man sich früher immer an die **kleinen und einzelnen** Inklusa gehalten hat in der Voraussetzung, daß man es bei dem Karzinom mit einem Erreger von konstanter Form zu tun haben müsse. Das hat entschieden die Erkenntnis gehemmt. Ich habe die **größeren und gehäuften Gebilde** mehr aufs Korn genommen, weil ich mir sagte, daß diese gerade weitere Entwicklungszustände repräsentieren könnten. Gerade diese größeren Formen und Haufenformen hielt ich für aufklärungsbedürftig. Gerade durch das zahlreiche Vorkommen in Scharen ist man ja auf die Gregarinen aufmerksam geworden. Mehrere pathologische Anatomen gestehen auch zu, daß manche größere segmentierte Inklusa „auffallende, merkwürdige Bildungen“ und nicht in den Rahmen der Degenerationsprodukte einzufügen sind, aber schließlich hatte sich doch die allgemeine Vorstellung herausgebildet — Alles in einen Topf zu werfen. Man hat die größeren Formen einfach ignoriert und die auffallend regelmäßige Streifung nicht beachtet. Zu diesen größeren abweichenden

*) cf. 1898. Über Myxosporidien. Tafel 22, Nr. 87, 89, 91.

Formen gehören z. B. größere, doppeltkonturierte, dickmembranige Rundformen, mit radiärer Streifung, wie ein solches z. B. abgebildet ist in von Leydens: Über die Parasiten des Krebses. Taf. I, Fig. IV b (Klinisches Jahrbuch, II. Ergänzungsband 1902) oder ähnliche Abbildungen auf Tafeln mit Einschlüssen von Steinhaus und Pawlowski. Hierher zu rechnen sind auch die größeren cystischen Formen, in denen sich das Protoplasma von der Wand zurückgezogen hat.

Ich bestreite nun nicht, daß vogelaugenartige Körperchen durch regressive Vorgänge in den Tumorzellen entstehen, ja daß durch Einspritzungen von verschiedenen Dingen in den Körper, wie Aschoff und Spirala gezeigt haben, derartige Bildungen, sogenannte Verdauungsvacuolen, experimentell erzeugt werden können; aber das sind im allgemeinen nur ähnliche Dinge, und dabei handelt es sich um einzeln gelagerte Gebilde. Was die eine so große Rolle bei den Krebszellen spielenden Vacuolen überhaupt anbelangt, so dürften die kleinen und in mittlerer Größe auftretenden kaum von den hydropischen, hyalinen Formen regressiven Zellcharakters zu unterscheiden sein, um so mehr, weil die vogelaugenartigen parasitären Formen wachsen, einen dem Stadium der Schizogenie des Malariaparasiten ähnlichen Kernteilungsprozeß eingehen. Dadurch kommen dann Formen zutage, die nicht einen scharfen Zentralpunkt im Innern, sondern statt dessen eine mehr unregelmäßige Inhaltsmasse besitzen, atypische Plimmers. Dagegen sind solche im Protoplasma oder im Kern der Tumorzellen vorhandenen großen umkapselten Vacuolen, die von lauter gleichmäßigen Vogelaugen in großer Zahl angefüllt sind, oder ganz leere Vacuolen, neben denen ein Haufen dieser gleichmäßigen Vogelaugen gelegen ist, als Parasitenformen, und zwar als gefüllte und leere Sporangien anzusprechen. Die von Virchow vermutete endogene Zellbildung in den Physalophoren ist vorhanden, aber es sind nicht Tochterzellen der Tumorzellen selbst, sondern es handelt sich um eine endogene Sporenbildung des Zellparasiten, die dieser Art Parasiten eigen ist.

Was hat nun die Beobachtung im Thermostaten, die Macerations- und autohistale Methode gezeitigt? Mögen die sich vermehrt zeigenden hyalinen kleinen Gebilde, mag das Ausschwärmen aus den gelblichen Cysten immer noch Zweifel erregen, mögen auch die in den Macerationsflüssigkeiten gefundenen amöboiden Gebilde noch beanstandet werden, da ja bekanntermaßen auch bei Tumorzellen amöboide Bewegungen konstatiert sind, so können wir die nach Wochen in dem Macerat konstatierten großen, aus Segmenten zusammengesetzten, Kreuz- und Bogenlinien aufweisenden Formen, welche unter anderen auch von Sjöbring als mit labyrinthähnlich verschlungenen Bändern und Streifen versehene

Figuren und als bewegliche Gebilde mit schneckenartigen Windungen beobachtet worden sind, nicht anders auffassen, als weitere Entwicklungsstadien eines Parasiten, ebenso wie wir die bei der Kultur von *Epithelioma contagiosum* erhaltenen großen segmentierten rosettenartigen Formen als fortschreitende Zyklusphasen, als vegetative Schwärmsporangiensori deuten mußten. Ein plasmodiales Zusammenfließen früher getrennter Gebilde liegt hier nicht vor; es handelt sich vielmehr um ein Auseinandergehen einer sorusähnlichen Masse. Man kann zuweilen beobachten, daß sich einzelne Segmente (Sporangien) von der Gesamtmasse wie mit einem Ruck lösen. Wir haben es hier zweifellos auch mit Schwärmsporangiensori zu tun.

Und weiter die *Corpora flavo-fusca*, was bedeuten sie? Es sind die Dauersporen des Krebserregers. Es kann nicht wundernehmen, wenn die Schulbakteriologie derartige braune Gebilde im ungefärbten Präparat einfach als Verschmutzung außer Betracht läßt. Dazu kommt, daß Fixierung und Färbung dieselben verwischt und schwer erkennbar macht. Wer freilich in Voreingenommenheit, wenn er von größeren gelbbraunen Körperchen hört, von Blutpigmentklumpen, und wenn er von konzentrischen und radiären Streifen hört, immer an verhornte Epithelien und Stachelzellen denkt, verschließt sich von vornherein der besseren Einsicht. Er wird ein Präparat, das die *Corpora flavo-fusca* enthält, mit mißtrauischen Augen ansehen. Aber ein Blick in ein nebenstehendes Mikroskop, in dem ein Dauersporangium von *Synchytrium Taraxaci* eingestellt ist, und in ein Mikroskop, in dem ein zerdrücktes Dauersporangium mit seinen einzelnen eckigen, polygonalen, gelb-braunen Bestandteilen zu sehen ist, wird ihn eines Besseren belehren und zu Vergleichen veranlassen. Wie bei den gelben und braunen Körpern der *Myxobolus*-affektionen, bei den gelb-braunen Körpern in den Oocysten der Malaria-Mücke usw., die wahre Natur der betreffenden Parasiten zu entziffern war, so geben uns die *Corpora flavo-fusca* beim Krebs Aufschluß über die wahre Natur des Erregers. Die größeren runden und ovalen, doppeltkonturierten mit radiärer Randstreifung und Stacheln versehenen, die polygonalen und unregelmäßig gestalteten, die in Gruppen zahlreich zusammenliegenden, zum Teil aneinanderstoßenden Braunkörper, sind nicht anders zu bewerten als wie Dauersporangien, Dauersporangiensori und Membranfragmente. Nicht allein bei der Weiterzucht außerhalb des Körpers sind diese Dauerzustände zu beobachten, auch zuweilen im Tumorgewebe des lebenden Menschen können sie sich bilden, in offenen und ulcerierten Tumoren, wo sich die Einflüsse der Kälte, Oxydation usw. geltend machen, wie z. B. bei Mammakarzinomen. Braun pigmentierte Einschlüsse sind auch beschrieben von Karotneff, Foa,

Kahane, Podwyssozki und Sawtchenko. In den größeren schwach pigmentierten Körpern sieht man zuweilen neben hellen, runden Kügelchen auch kleine braune Körperchen zum Teil mit radiärem Rand. Ähnliches tritt zutage bei Oocysten der Anopheles, wo neben blassen, sichelförmigen Körpern solche mit gelbbrauner Hülle liegen. Wer sich über die radiäre Streifung und Stachelform der Sporen wundert, der durchblättere einmal die Abbildungen in den Spezialwerken von Rabenhorsts Kryptogamenflora, neu bearbeitet von Professor A. Fischer, der Abteilung Phycomyceten in „Natürliche Pflanzenfamilien“ von A. Engler und K. Prantl, Lief. 93, von Zopf „Die Pilze“, und er wird sehen, wie neben glatten und doppeltkonturierten Sporen Haare, Stacheln, radiäre Reifung an den Membranen der Kryptogamensporen gang und gäbe sind. Und das retikuläre Gefüge, das man zuweilen bei den Haufen von Dauersporangien antrifft, was in aller Welt will diese merkwürdige Bildung im Tumorgewebe? Auch das wird der Zweifler schließlich begreiflich finden, wenn er sich klar gemacht hat, daß Pilzkolonien mit Vorliebe sich ein Stützgerüst schaffen. Gerade Sporangiensori verwenden einen Teil des nicht verbrauchten Plasma zu einem retikulären Zwischengewebe, als Stütze und Quellungs-gewebe zum Bergen und Austritt der Sporen. Ich verweise auf eine Abbildung in Engler und Prantl, Chytridineae, S. 73, Fig. 55D oder auf Tafel II Fig. 6 zu Löwenthals Publikation „Tierversuche mit Plasmodiophora Brassicae und Synchytrium Taraxaci (Schwärmsporangiensorus)“. Ich erinnere ferner vergleichsweise an die das Innere der Sporenfrüchte der Mycetozoen durchsetzende Haargeflecht (Capillitium), das außer dem Strahlen-, Strauch-, Baumtypus auch den Netz- oder Maschentypus zeigt (cf. Zopf, Die Schleimpilze, S. 43). Wer diese Analoga zur Vergleichung heranzieht, kann sich nicht wundern, wenn bei dem Zerfall eines Dauersporangiensorus der Krebsparasiten, der gleich den ausgedehnten, großen Dauersporangiensori der Synchytriaceen bis ca. 30 einzelne Sporangien umfassen kann, — auch ein retikuläres Gewebe zuweilen zurückbleibt.

Ich bemerke hierzu, daß die von Max Schüller beschriebenen Krebskörperchen nach den Abbildungen im allgemeinen den meinigen ähnlich erscheinen; ich habe nicht Gelegenheit gehabt, seine Originalpräparate einzusehen. Aber ich habe nichts wahrgenommen bei meinen Beobachtungen von einer Reihe von Eigenschaften, die Schüller beschreibt, wie Bewegungserscheinungen der braunen Körperchen, Aussenden von flottierenden Fortsätzen durch Poren und Wände, Einziehen von Nahrungspartikelchen, Macrogametoblasten und Microgametoblasten, sowie sonstigen Dingen. Mit den Deetgenschen in Ausstrichpräparaten

erhaltenen Körperchen haben die großen Corpora flavo-fusca nichts zu tun. Durch die Auffindung des Dauerstadiums halte ich den Entwicklungszyklus des Krebserregers für geschlossen und seine Existenz für erwiesen.

Es erübrigt noch, festzustellen, welche systematische Stellung derselbe einnimmt. Welche Klassen sind dafür nicht in Anspruch genommen worden? Amöben, Foraminiferen, Heliozoen, Suctorien, Myxamöben und die Sporozoenarten: Gregarinen, Coccidien, Myxo-, Mikro-, Amöbosporidien usw. Auf solche Ideen wird jemand kommen, der nur ein Einzelstudium aus dem Entwicklungsgang berücksichtigt, und als Kriterium herausgreift, wie Amöbenform, gekammerte Form, Sichelform usw. Eine derartige Klassifizierung ist jedoch, wie ich schon früher betont habe, ganz verwerflich, nur ein Überblick über den gesamten Entwicklungszyklus kann hier ausschlaggebend sein. Jacson (Clarke sprach sich auf Grund von acinetenähnlichen Formen und gewimperten Zoosporen, die er fand, für die Zugehörigkeit zu den Suctorien aus, Sjöbring auf Grund von gekammerten, mono- und polythalamen Formen für Foraminiferen. Diese Klassen können nicht in Betracht kommen, ebensowenig wie Amöben und Amöbosporidien.

v. Leyden hat bekanntlich die Vogelaugen verglichen mit den gleich aussehenden Gebilden in der Kohlhernienzelle, auch Gaylord hat darauf Gewicht gelegt. Aber dieser Vergleich ist ganz unzutreffend. Denn in der Kohlhernie haben wir Kerne in den intracellulären Amöbenzellen vor uns. Die Vogelaugen in dem Krebsgewebe sind ja gar nicht von einem eigenen Protoplasma umgeben. Ebensowenig läßt sich die Plasmodiophoraspore, die ja außer der Membran kein Protoplasma besitzt, damit vergleichen. Die Ähnlichkeit beruht darauf, daß die einfach gebauten Schwärmsporen, als welche die Vogelaugen aufgefaßt werden müssen, ebenso wie die primitiven aus einem Kernpunkt und unfärbbarem Kernsaft bestehenden Amöbenkerne ähnlich aussehen. Von Amöben *sui generis* kann überhaupt beim Krebserreger keine Rede sein, abgesehen davon, daß wir keine Amöbae tumefacientes kennen. Wohl aber können amöboide Stadien beim Krebserreger vorkommen. Die *Leydenia gemmipara* hat sich bekanntlich nach Schaudinn als ein abnormes Entwicklungsstadium der *Chlamydomyces stercorea* entpuppt. Indes sind doch auch anderweitig bei karzinomatösem Ascites amöboide Gebilde konstatiert worden, so von Gaylord in der Peritonealflüssigkeit eines Peritonealkrebses. In einem Fall zeigte sich nach ihm nach Injektion von Ascitesflüssigkeit in die Jugularvene eines Hundes ein beginnender Krebs der Leber. Jedenfalls fordert es auf, der Peritonealflüssigkeit beim Krebs auf amöboide Einschlüsse eine vermehrte Aufmerksamkeit

zuzuwenden, ebenso dem Cysteninhalte. Bisher sind im soliden Tumorgewebe selbst sicher amöboide Formen nicht festgestellt worden, wohl aber beobachtet man dieselbe in der Macerationsflüssigkeit. Daß der Krebserreger auch amöboide Zustände haben kann, diese Wahrscheinlichkeit liegt vor, da wir ja auch bei dem Malariaparasiten amöboide Phasen kennen. Unter den Chytridiaceen gibt es auch eine Klasse der Amöbo-Chytridiaceen. Außerdem wissen wir von den Myxosporidien, daß dieselben im festen Gewebe Primitivkugeln, Pan-sporoblasten und Sporen bilden, aber in Flüssigkeiten, Harnblase usw. freie Amöbenzustände entwickeln. Ähnliches könnte beim Krebserreger der Fall sein, wenn er bei Perforation von Krebstumoren in die Flüssigkeit der Bauchhöhle oder in cystische Räume gerät, und in diesem flüssigen Medium amöbenhaft vegetiert.

Amöbosporidien, an die L. Pfeiffer dachte, können nicht in Betracht kommen bei der Klassifizierung der Krebserreger, da Konjugationszustände fehlen; ferner nicht Myxo- und Mikrosporidien, da deren so charakteristische Sporen niemals im Tumorgewebe entdeckt werden, und ebenso wenig Gregarinen und Coccidien, da wirklich sichelförmige Körper mit Sicherheit nicht konstatiert sind. Die gefundenen entpuppten sich als Pseudosicheln. Obwohl sich, wie wir schon früher gesehen haben, bezüglich der Struktur und Gewebsbeteiligung eine Parallele zwischen Kohlhernie und Krebs nicht ziehen läßt, so hat Gaylord die Ansicht vertreten, daß der Zyklus des Krebsparasiten dem Entwicklungsgang der Plasmodiophora brassicae, überhaupt der Myxamöben entspräche, indem er besonders auf die Schwärmer- und Cystenbildung Gewicht legt. Abgesehen davon, daß parasitäre Myxamöben nur bei Pflanzen bisher beobachtet sind, kann eine Übereinstimmung der einzelnen Entwicklungsstadien nicht gefunden werden. Namentlich fehlt die Plasmodienbildung beim Krebsparasiten. Die von Gaylord betonte Sammel- und Cystenform ist anders zu deuten. Was wir beim Krebs schließlich ermittelt haben, sind an vegetativen Formen: Schwärmer, Schwärmsporangien und Schwärmsporangiensori, sowie amöboide Formen in flüssigen Medien, und an Dauerformen: Cysten, Dauersporen und Dauersporangien, sowie Dauersporangiensori. Diese Entwicklungsformen entsprechen vielmehr dem Zyklus von Synchytriacen*), und deshalb reihe ich die systematische Stellung der Krebs-

*) Erwähnt sei noch, daß nach den experimentellen subkutanen Einverleibungen von Sporen des Synchytrium Taraxaci bei weißen Mäusen sich in der Epidermis sowie in den tieferen Schichten, häufig namentlich stark gehäuft in der Umgebung von Blattpartikelchen kugelige Gebilde mit einer verhältnismäßig dicken braungelben Membran fanden. (Loewenthal.)

erreger dieser Klasse ein. Nicht auf die isolierten kleinen Einschlüsse in den Tumorzellen, sondern auf die großen in Haufen und Konglomeraten liegenden Formen und die Dauerstadien ist bei der Beurteilung Gewicht zu legen.

Wer sich nicht mit dem Modus der Schwärmsporenbildung vertraut macht, der darin besteht, daß die einzelnen Schwärmer in die jung proliferierten Zellen aktiv einwandern und so sich wieder in Morulaform vermehrend und zerfallend, immer weiter wandernd eine Successivinfektion verursachen, der wird das Wesen des Krebses nicht verstehen. Ein ungemein überzeugendes und interessantes Schauspiel wird sich dem darbieten, der nebeneinander in verschiedenen Mikroskopen folgende Vorgänge beobachten würde: 1. das Ausschwärmen einer Conidie der *Peronospora viticola*; 2. einer Conidie des *Cystopus candidus*; 3. eines Dauersporangiums von *Synchytrium Taraxaci* und 4. das Ausschwärmen eines gelblichen Sporangiums aus menschlichem Krebsaft im hängenden Tropfen.

Bevor wir weiter auf den Tier- und Kaltblüterkrebs übergehen, sei an dieser Stelle schließlich noch eine allgemeine Betrachtung eingefügt, darüber, wie wir uns das Verhältnis der Chytridiaceen zu den Sporozoen zu denken haben. *) Ich halte vom Standpunkt des genetischen

*) Der Zyklus einer Chytridiacee, das Ausschwärmen und Eindringen der Schwärmsporen in die Epidermiszellen, das Wachsen des intrazellulären Parasiten, die Bildung der Schwärmsporangien und schließlich der braungefärbten Dauersporangien läßt sich sehr instruktiv an *Synchytrium Taraxaci* usw. beobachten. Man findet dieselben an feuchten Standorten und Wiesen, vom Frühling ab bis Spätsommer z. B. im Plauener Grunde. Auf trockenem Boden kann der Parasit nicht existieren und wenn der Boden trocken gelegt wird, verschwindet er an dieser Stelle. Die Laubblätter, Blattstiele und Blütenstengel zeigen orangefarbene Wärrchen. Einzelstehende verursachen keine Difformitäten, dagegen bei mehrfachem Auftreten erfahren Blätter und Stengel Verkümmierungen, Verunstaltungen und Entartungen. Histologisch bestehen solche Wärrchen aus einer vergrößerten Epidermiszelle mit Parasiten und einem Wall benachbarter Zellen. Äußerst interessant und mikroskopisch verfolgbare ist das Ausschwärmen der Schwärmsporen. Legt man ein besetztes Blatt ins Wasser, so wird dasselbe nach einigen Stunden an einzelnen Stellen orangerot. Bei der Untersuchung zeigt sich, daß die Farbe von ausgeschwärmten Schwärmsporen herrührt. Unter dem Mikroskop verfolgt, sieht man in den Sporangien eine wimmelnde Bewegung. Hier ist von Molekularbewegung keine Rede. Es ist eine aktive. Man kann die einzelnen Schwärmsporen mit den Augen auswandern sehen. Dieselben sind zirka $3\ \mu$ groß, meist kugelig, sie bewegen sich lebhaft im Wasser, die Bewegung ist eine sprunghafte, in Zickzacklinien. Hinten befindet sich eine Geißel, welche zwei- bis dreimal so lang als der Körper ist, zuweilen beobachtet man 2—3 peitschenartig schwingende Cilien. Darin bemerkt man einen Kern, außerdem Farbstoff in Pünktchen oder einen Tropfen von orangeroter Farbe. Die Wassertropfen nach Tau und Regen bergen

Parasitismus die Sporozoen für angepaßte Formen der Chytridiaceen; der Grad ihrer Anpassung ist ein verschiedener, ebenso sind ihre Anpassungsformen in bezug auf ihre Größe und ihre Entwicklungsstadien different. Auch in bezug auf ihre Einwirkung auf den Körper besteht ein Unterschied, es gibt harmlose, schwach-, mittel- und starkvirulente Arten. Faßt man diese Verschiedenheiten ins Auge, so läßt sich allerdings nichts Gemeinsames feststellen. Das Gemeinsame aber liegt nach meiner Ansicht darin, daß die Sporozoen sich aus einer gemeinsamen Klasse von Organismen (Chytridiaceen) rekrutieren. Wenn man die parasitären Krankheiten mit unbekannten Erregern, die ungefähr ein Drittel der Infektionskrankheiten ausmachen, mit Einschluß der parasitärverdächtigen Krankheiten, für die wir

an infizierten Blättern oft zahlreiche Schwärmsporen. Legt man in ein bewegliche Schwärmsporen enthaltendes Wasser ein gesundes Taraxusblatt, so bemerkt man, wie nach ein bis zwei Stunden die Schwärmsporen suchend sich hin- und herbewegen und in eine Epidermiszelle einbohren. Ist sie intrazellulär, so verschwindet die Geißel; sie rundet sich zur Kugel mit einem Kernpunkt ab und das Wachstum des Parasiten beginnt. Nach der ersten Woche ist seine Größe verdoppelt, verdreifacht und mehr; er umgibt sich mit einer Membran. Das Protoplasma ist anfangs körnig und farblos. Mit dem Großwerden nimmt auch die Zelle zu. Ihr Inhalt wird verdrängt. Je mehr der Parasit wächst, desto dichter gekörnt wird sein Protoplasma; die Membran wird deutlicher und ist oft radiär gestreift. Die **Radiärstreifung** entsteht an den ausgewachsenen Exemplaren, die eine Größe von 40–50 μ haben können. Eine solche Kugel kann dann in weiterer Entwicklung zu Schwärmsporen verfallen; oder das Protoplasma des großen Parasiten **segmentiert** sich und es bildet sich ein Haufe von Sporangien. Das ist dann der Sorus (nach zirka 14 Tagen). Die einzelnen unregelmäßigen Sporangien desselben werden durch eine Zwischenmasse getrennt, die netzförmig zusammenhängend ein **retikuläres** Gefüge zeigt; außerdem aber haben die einzelnen Sporangien selbst auch noch eine Membran. So ein segmentierter Schwärmsporangiensorus macht den Eindruck von unregelmäßigen Kammern. Die einzelnen Sporangien können sich lösen; die Schwärmer der Sporangien dringen sodann in junge Nachbarzellen, doch nicht in alle ein. So kann das Spiel wochenlang successiv fortgehen. Ende Mai und im Juni und später erscheinen jedoch auf den Blättern neben den roten Pünktchen auch **braune**; das sind die Dauersporangien, die anfangs farblose, einfache Membran wird doppelschichtig und erhält ein gelb-braunes Aussehen mit dunklen Linien. Wie es Mehrlingsinfektionen von Epidermiszellen gibt, so sieht man öfter zwei bis drei solcher braunen dunklen Dauersporangien in einer Epidermiszelle. Diese können jedoch nicht sogleich wieder Schwärmsporangien bilden; sie müssen erst einen Reifeprozess durchmachen, wie wir das auch von den Coccidiensporangien kennen. Mit den im Herbst abfallenden Blättern gelangen sie in das Erdreich, worin sie überwintern. Und merkwürdig! Während das Blatt vermodert, verlieren sie selbst ihre Keimkraft nicht. Im nächsten Frühjahr in Wasser gebracht, können sie wieder ausschwärmen. — Wer wird bei diesem Zyklus nicht an den von mir aufgestellten Entwicklungskreis der Krebsparasiten erinnert! — Ich kann nur dringend raten, sich mit diesen außerhalb des Rahmens der Schulbakteriologie liegenden Dingen näher zu beschäftigen.

schlechthin heute Sporozoen verantwortlich machen, im großen und ganzen überblickt, so lassen sich meines Dafürhaltens vorläufig in unbestimmten Umrissen besondere Gruppen unterscheiden, welche besonderen Gruppen von Chytridiaceen entsprechen würden. Da haben wir in erster Linie Gregarinen, Coccidien- und Hämosporidienkrankheiten, bei denen wir Oocysten beobachten, diese würden der Chytridiaceenklasse entsprechen, die man als Oochytridiaceen und Sporochytridiaceen kennt. Unter den Gregarinen würde die Klasse mit Sporoducten, die Clepsidriniden, Anklänge an die Chytridiaceen zeigen, welche Sporenentleerungsschläuche besitzen (Olpidien). Sodann würde sich herausheben eine Gruppe von Krankheiten, wie das Karzinom, das Molluscum contagiosum, die Dariersche und Pagetsche Krankheit, bei denen man sexuelle Oocysten nicht, wohl aber Sporangien und Sporangiensori findet; diese würde der Klasse der Synchytridiaceen mit ihren Sporangien-, Cysten- und Sporangiensoristadien entsprechen.

Wieder eine besondere Gruppe von Infektionskrankheiten bilden die akuten Exantheme, deren Erreger mit Vorliebe epithelophil sind, und eine letzte Reihe von Krankheiten und Seuchen, deren Erreger mehr histo- und mesodermophil auftreten. Bei den letzten beiden Gruppen handelt es sich um ungemein kleine Keime, die im vegetativen Stadium anscheinend nur Schwärmer und Schwärmsporangien in Rosettenform bilden (*Mallorys cyclaster scarlat.*); diese Mikroparasiten scheinen die am meisten*) angepaßten zu sein. Ihr Dauerstadium ist das Cystenstadium mit resistenter Membran (sporenähnlicher Resistenz). Allen diesen Erregern**) ist zum Unterschied von den Bakterien gemeinsam

*) Das Cystenstadium spielt bei dieser Art Erreger eine sehr wichtige Rolle. Es stellt wie bei den Chytridiaceen ein Unterbrechungsstadium dar, gleichsam ein Dauerstadium mit harter Membran, welches bei ungünstigen Daseinsbedingungen sich einstellt. Letztere ist ein Produkt der Parasiten und nicht der Zelle. Es kann sowohl die Schwärmer wie die Sporangien betreffen. Namentlich bei den akuten Exanthemen scheint das der Fall zu sein. Die Kälteeinwirkung, das Austrocknen auf der äußeren Haut usw. gibt dazu Veranlassung. Man sieht aller kleinste schwarz-graue Formen sowie runde und ovale Cystchen mit ungemein kleinem, pulverförmigem, schwarz-grauem Inhalt. Unter günstigen Bedingungen können diese wieder zu protoplasmatischen Körperchen auskeimen.

**) Welche von dieser Art Erreger als obligate Parasiten nur von Mensch zu Mensch oder von Tier zu Tier übergehen, welche von ihnen auf lebenden oder toten Pflanzen als parasitäre oder saprophytische Schmarotzer ektogen vegetieren, nur gelegentlich Tier oder Mensch befallen und durch deren Ausscheidungen zu weiteren Infektionen und Epidemien Veranlassung geben, ist zurzeit nicht klar. Was wir jetzt in seuchenbekämpfender Richtung tun, ist ganz korrekt. Es berücksichtigt die Verschleppung und die Nachforschung, von wo rührt diese her. Dieser Modus gründet sich darauf, daß wir die Übertragung von Körper

der Zellparasitismus; sie sind jedoch nicht ausschließlich epithelophil, auch histophil. Es muß späterer Forschung vorbehalten bleiben, die Biologie der einzelnen Zellschmarotzer (Cytomikroben) näher zu detaillieren.

Als ein sehr wichtiges Analogon zur Beurteilung des menschlichen Karzinoms betrachtete ich von vornherein den **Tierkrebs**. Dank der zusammenfassenden Darstellungen des klinischen Materials in den Veterinärinstituten und der veterinärärztlichen Literatur wurde in den letzten Jahren auch auf dem Gebiete des Tierkrebses bald größere Klarheit geschafft. Besonders beleuchtete Sticker in seiner ausgezeichneten Statistik „Über den Tierkrebs“ das Vorkommen des Karzinoms bei den verschiedenen Haustieren auf Grund sicherer, zuverlässiger Beobachtungen (über 1217 Fälle) und knüpfte daran interessante Vergleiche zwischen Tier- und Menschenkrebs. So hat sich denn herausgestellt, daß der Krebs bei Haustieren durchaus nicht selten ist. Er kommt vor bei Pferd, Rind, Schwein, Ziege, Schaf, Hund, Katze. Das alte Dogma, daß derselbe bei Herbivoren fehlt, muß als irrig bezeichnet werden. Bei den wild lebenden Tieren scheint diese Krankheit allerdings selten zu sein. In zoologischen Gärten ist das Karzinom hier und da beobachtet worden, z. B. beim Rhinoceros. Um über die Erkrankungen an malignen Tumoren bei freilebenden Tieren einen Überblick zu erhalten, ist es in der Folgezeit daher notwendig, mit Förstern und Wildprethändlern in Verbindung zu treten. Nach den von mir im hiesigen Bezirk angestellten Ermittlungen scheint in der Tat eine Differenz zwischen Haus- und wilden Tieren nach dieser Richtung zu bestehen. Es war nicht gelungen, einen Krebstumor bei Rehen, Hirschen usw. habhaft zu werden. Indes die Erkundigungen müssen systematisch fortgesetzt und die Händler angehalten werden, — gewächsartige Abnormitäten zur Kenntnis zu bringen resp. an Institute abzuliefern.

zu Körper als „gegeben“ annehmen. Ob aber wirklich der Satz: *Omnis morbus exanthematicus e morbo exanthematico* in letzter Linie richtig ist, wissen wir zurzeit nicht. Es wäre nicht ausgeschlossen, daß ektogene Pilze in den Körper gelangen, darin sich vermehren und vegetieren, und nun mit den Sekreten des Körpers anderweitig infizierend wirken. Merkwürdig bleibt immer und immer wieder, abgesehen von den Verschleppungsherden, das streng endemische Entstehen mancher Infektionskrankheiten an gewissen Orten. Noch hat kein Bakteriologe eine einigermaßen befriedigende Erklärung für den *Genius epidemicus* der akuten Exantheme usw. und das periodische Auftreten derselben gegeben. Warum sind die Epidemien in einem Jahr mehr harmlos, im andern Jahr so virulent? Sollte es besondere „Pilzjahre“ geben, in denen ein Pilz besser gedeiht, so wie wir wissen, daß in manchem Jahr dieser oder jener Schmarotzer oder Ungeziefer besser gedeiht? Wer da meint, daß unsere jetzige epidemiologische Kenntnis die definitive ist, täuscht sich hinweg über die Frage: Wo ist der wirkliche Ausgangspunkt?

Wie überhaupt die verschiedenen Geschwülste der Tiere mit denen der Menschen morphologisch übereinstimmen, so auch Sarkom und Karzinom. Auch bei den Haustieren gilt der Satz, daß vom Krebs vorzugsweise nur ältere Exemplare befallen werden. Das Sarkom scheint mehr bei jüngeren Individuen heimisch zu sein. In bezug auf spezielleres Vorkommen bei den einzelnen Tieren muß auf die Spezialabhandlungen verwiesen werden. Nur einzelne Notizen mögen des Vergleichs halber hier Platz finden. Ist bei Pferden überhaupt Sarkom häufiger, so ist interessant das Befallenwerden, besonders der Schimmel, von Melanosarkom. Es tritt äußerst bösartig auf. Von mehreren Schlachthausdirektoren wurde mir mitgeteilt, daß Melanosarkome bei Pferden in der letzten Zeit seltener zur Beobachtung kommen. Dies würde übereinstimmen mit der Erfahrung einer Zahl von Ärzten, nach der Melanosarkome in dem letzten Dezennium seltener geworden seien. Jedenfalls wäre es wichtig, auch auf diese Erscheinung in der Folgezeit das Augenmerk zu richten.

Was besonders auffällt bei einem Vergleich zwischen Tier- und Menschenkrebs ist die Verschiedenartigkeit des topographischen Sitzes. Daß dieselbe Infektionskrankheit beim Tier- und Menschenkörper andere Prädilektionsorgane hat, ist bekannt. Dasselbe gilt auch vom Krebs. Ganz auffallend ist bei Tieren die Seltenheit von Lippen-, Zungen- und Magenkrebs. Auch der Uteruskrebs, der bei Frauen so prävaliert, ist unter weiblichen Tieren eine seltene Erscheinung. Dies ist befremdend. Die aufgestellte Erklärung, daß an Stellen, wo verschiedenartiges Epithel zusammenstößt, Karzinom sich gern bildet, steht damit im Widerspruch. Während beim Menschen mehr der Digestionstraktus und Respirationsstraktus in Anspruch genommen sind, wird bei den Tieren im allgemeinen mehr die Haut und der Urogenitaltraktus befallen. Prädilektionssitze für primären Krebs bei Tieren sind: Nieren, Mamma, Kieferhöhle, Schilddrüse, After, Haut, Hoden. Häufig ist bei Pferden der Oberkiefer Sitz von Karzinom. Und merkwürdig, die bekannten Lieblingsstellen für Karzinom im Ösophagus des Menschen sind bei Tieren nicht heimgesucht. Wie verhält sich dazu die traumatische Theorie, indem doch bei Tieren durch Knochen, harte Gegenstände usw. auch gerade diese Stellen gereizt werden?

Über das Bevorzugtwerden des Geschlechts, Rasse, Erblichkeit usw. ist sicheres bislang nicht bekannt, da genaue Beobachtungen nach dieser Richtung naturgemäß fehlen. Im übrigen sind die Erscheinungen oder Wirkungen der malignen Tumoren auf die Nachbarschaft und auf den Gesamtorganismus, die Metastasen, die regressiven Veränderungen usw. im großen und ganzen ähnlich. Die Drüsen scheinen besonders

günstigen Boden für Metastasen zu bilden, aber auch häufiger als beim Menschen primär zu erkranken.

Wegen der experimentellen Übertragung von Karzinom, die neuerdings in den Vordergrund der Krebsforschung getreten ist, seien hier noch einige Notizen angefügt über das spontane Vorkommen des Krebses bei Hunden, Katzen, Mäusen und Ratten. Es ist das viel häufiger, als man es vor einigen Jahren gedacht hat, besonders beim Hund. Letzterer wird zehnmal mehr krebskrank als der Mensch. Nach Froehner's Statistik werden auch nur ältere*), über zwei Jahre alte **Hunde** affiziert. Im allgemeinen werden hinsichtlich der Häufigkeit der Körperteile befallen der Kopf, Ohren, Augenlider, Rücken, Schweifwurzel, Scrotum, Präputium, After, Scheideneingang. Zwei Punkte aber zeichnen den Hundekrebs aus, und zwar daß ca. 80 Proz. aller Krebse die Haut Sitz des Krebses ist, und sodann daß Magenkrebs beim Hund so gut wie gar nicht vorkommt (bei ihm, der Knochen und soviel spitzige Dinge frißt). Wird bei ihm das Krebsagens vielleicht durch den scharfen Magensaft zerstört? fragt Sticker. Bei **Katzen** ist der Spontankrebs bedeutend seltener als beim Hund. Die Literatur kennt ungefähr zwei Dutzend Fälle. Befallen war darunter die Zunge, Leber, Lunge, Mamma und das Mediastinum. Im allgemeinen nicht zu häufig ist auch der Spontankrebs bei **Ratten**. Dagegen ist der Spontankrebs bei **Mäusen**, namentlich weißen Mäusen, seitdem man in Züchtereien mehr darauf achtet, keineswegs — eine rara avis.

Neuerdings taucht in der Krebsforschung auf auch der Krebs bei **Vögeln**. Meine Karzinomliteratur vom Jahre 1900 konnte nur zwei Beispiele von Krebs bei einer Henne und einem Hahn verzeichnen (Ovarial- und Leberkrebs). Siedamgrotzki erwähnt, daß Hühner öfter an Ovarialkrebs erkranken. In der Zwischenzeit sind zwei sichere Fälle beschrieben von Pick (Berl. klin. Wochenschr. 1903, 29. Sitzung), und von Koch (Verhandl. der deutsch. Gesellsch. für Pathologie 1904). Beide Male handelte es sich um Plattenepithelialkrebs der Mundhöhle. Sodann haben L. Michaelis und M. Ehrenreich weitere Mitteilungen gemacht.***) Danach können verschiedene Organe bei Hühnern krebs-

*) Wenn neuerdings die Übertragung auch auf junge Individuen gelingt, so muß man auseinanderhalten die artifizielle und spontane Erkrankung. Es ist durchaus ein Unterschied, ob Keime in größerer Zahl direkt ins Gewebe und Blut inoculiert werden, oder ob eine Infektionskrankheit auf **natürlichem** Wege entsteht. Die natürlichen Vorgänge bilden nicht immer dieselben günstigen Chancen, wie die, welche die künstliche Einverleibung setzt. Auch sind die Eingangspforten bei natürlicher Infektion oft andere.

**) Vergl. Zeitschrift für Krebsforschung Bd. 4, Heft 3 und Medizinische Klinik 1907, Nr. 21. Neuerdings hat A. Sticker eine statistische Zusammenstellung über den

krank werden. Hennen scheinen bevorzugt zu sein, auch hier kommen höhere Jahrgänge in Frage. Wenigstens fand Ehrenreich bei 3000 jungen Hühnern aus dem ersten Lebensjahre keinen Fall. Der Ovarialkrebs kann kleinapfel- bis mannesfaustgroß werden. Auch eigentümliche sarkomartige Tumoren mit alveolärem Bau werden bei Hühnern beobachtet. Nach einer mir zugegangenen Mitteilung des Herrn Medizinalassessor Dr. Klee in Jena werden in der dortigen Veterinärklinik auf zirka 1000 Sektionen 1—2 Fälle von Vogelkrebs resp. Sarkom gefunden. Die befallenen Organe bei Hähnen waren besonders Leber und Hoden, bei Hühnern Leber, Niere, Halslymphdrüsen. Bei einem Amazonenpapagei war die Lunge karzinomatös. Histologisch handelt es sich bei den Hunden, Katzen, Ratten und Mäusen ebenfalls um typische Karzinome und Adenosarkome. Man hat anfänglich, namentlich den Mäusekrebs, beanstanden wollen und eingeworfen, daß er ein Endothelialkrebs wäre, daß infiltrierendes Wachstum und die Metastasenbildung fehlen usw.; aber genauere Feststellungen haben gezeigt, daß die histologische Struktur im wesentlichen übereinstimmt. Es gibt spontane Plattenepithelkrebse der Säugetiere, so auch bei Mäusen. Letztere zeigten bei der Transplantation typische Verhornung in den Metastasen.

Es sei bemerkt, daß der Rattenkrebs dem menschlichen Krebs in Struktur und anderer Hinsicht viel näher steht als der Mäusekrebs. Er läßt sich auf männliche und weibliche, alte und junge Ratten übertragen (Lewin). Daß hier keine vollständige Identität statthat, ist a priori anzunehmen, da die anatomischen Verhältnisse, die Organbildung, die Zirkulationsverhältnisse usw. bei den verschiedenen Tierarten ja abweichen von denen beim Menschen, jede Tierart hat ihre besonderen Prädilektionssitze. Ist dies doch auch bei den Granulations-tumoren der Fall. Aber auch sonst wissen wir, daß Größe, Gestalt usw. derselben Tumorart bei Mensch und Tier sehr variabel sind. So produziert das Virus der Verruga Peruviana bei Maulesel und Pferd viel größere Gewächse als im menschlichen Körper.

Höchst merkwürdig im Auftreten des **Tierkrebses** ist sein **endemisches Vorkommen** bei verschiedenen Tierklassen. Entsprechend meinen diesbezüglichen Untersuchungen beim Menschenkrebs habe ich

Geflügelkrebs veröffentlicht, mit Zugrundelegung des Materials der Poliklinik der tierärztlichen Hochschule in Berlin. Danach waren unter 2144 untersuchten Hühnern 13 mit Geschwülsten (gutartige und bösartige) = 0,6 Proz., unter 1989 untersuchten Papageien 46 mit Geschwülsten = 2,3 Proz., unter 444 Tauben 22 mit Gewächsen = 5 Proz., unter 1600 kleinen Vögeln 47 = 3 Proz. mit Tumoren behaftet. In der Spitalklinik wurden daselbst in 13 Jahren 346 Papageien behandelt. Davon waren vier karzinomatös (1,1 Proz.).

der Vergleichung halber schon frühzeitig diese Frage aufgeworfen (vgl. Tierärztliche Wochenschr. 1900). Damals ließ sich wenig Material beibringen. Es waren die bekannten Fälle von endemischem Vorkommen bei Ratten und Mäusen, die Hanau 1889 und Morau 1889 beschrieben haben. Sodann fand ich in der älteren Veterinärliteratur folgende Notiz: Cooper zu Chatteris (The Veterinarian. London 1869, Vol. 42, p. 518) erwähnt drei Fälle von Krebs der Parotis, der Submaxillardrüsen und der Zunge bei Kühen, welche sich auf einem $1\frac{1}{2}$ englische Meilen von Chatteris bei Cambridgeshire gelegenen Landgute befanden. Weiter berichtete Loeb von einem endemischen Vorkommen des Krebses bei Rindern in Nordamerika, die von einer bestimmten Farm herrührten. Es handelte sich hier um Karzinom am inneren Augenwinkel. In neuerer Zeit hat Borrel über mehrere Fälle von endemischem Mäusekrebs Mitteilung gemacht. In einer bestimmten Züchtereier waren in demselben Käfig seit zwei Jahren 20 Fälle von Mäusekrebs aufgetreten. Bei sieben von dieser Züchtereier entnommenen Mäusen, welche im Institut Pasteur aufgezogen wurden, kamen keine Krebsfälle zur Beobachtung. Auch die Nachkommenschaft blieb krebsfrei. Ebenso beobachtete Girard in einer Mäusezüchtereier eine größere Zahl von Krebsfällen, während in vielen anderen Züchtereieren in Paris derartige sich nicht ereignete. Borrel selbst hat weiter in einem Käfig in einem Jahre sechs Fälle von Kankroid der Unterkiefergegend gesehen, während später diese Tumorform nicht mehr angetroffen wurde.

Gaylord und Cloves beobachteten ein endemisches Vorkommen von Tumoren bei weiblichen Mäusen, 60 Spontanfälle von Adenokarzinom fand man während eines Dezenniums in ein und demselben Käfig. Haaland berichtet über einen Fall von gleichsam experimentellem Cancer à deux. Die Unterbringung von Krebsmäusen in einen Käfig mit gesunden Zuchtmäusen hatte zur Folge, daß während eines Jahres vier Fälle von Karzinom sich ereigneten. Die Zuchtmäuse stammten aus einer krebsfreien Züchtereier.

Merkwürdig ist auch die Mitteilung Gaylords und Cloves, daß in Käfigen, welche Loeb drei Jahre zuvor für seine Sarkomratten benutzt hatte, in Abständen von je einem Jahr drei Ratten mit Fibrosarkom gefunden wurden. Bei zweien befand sich die Geschwulst am Unterleib, bei einer in der Thyreoidea. Dieses endemische Vorkommen von malignen Tumoren fordert eine Parallele mit dem endemischen Vorkommen des menschlichen Krebses heraus. Liegt Kontagiosität oder eine gleiche Ursache vor? Borrel konnte durch direkte Verfütterung von Karzinomgeweben bei Mäusen keine Ansteckung hervorrufen. Auch Versuche von E. Cohn bei Ratten mittelst zerkleinerten Krebsgewebes, mit Imprägnierung von Glassplittern hatten einen negativen Erfolg. Ebenso

konnte Borrel mittelst Bißverletzungen oder durch Verfüttern von Exkrementen krebskranker Mäuse keine Infektion erzielen. Es scheint hier ein anderer Modus der Infektion vorzuliegen. Morau dachte an eine Übertragung durch Wanzen, Borrel konnte neuerdings Helminthen in einzelnen Karzinomen nachweisen und neigt der Ansicht zu, daß diese für die Entstehung derselben durch Übertragung von spezifischen Krebserregern verantwortlich zu machen sind; er bezeichnet die Würmer gleichsam als Agenten der Keime. Auch Loeb zieht eine parasitäre Erklärungsweise heran und schließt eine familiäre Vererbung, an die er früher dachte, aus. Es sind Fälle von Tumorendemien bekannt, in denen das familiäre Element gar nicht in Betracht kommt. Ich bin ebenfalls der Meinung, daß bei diesen Endemien Mikroorganismen in Betracht kommen. Ich halte es für notwendig, daß da, wo Gelegenheit ist, in den Züchtereien die minutiösesten Recherchen angestellt werden über die Art des Ungeziefers, die Art des als Bettung verwendeten Heus, Strohs, Flachses, Häcksels, Sägespänen, die Art des Wassers, Futters, der Rohgemüse und diese Ermittlungen in Vergleich gestellt werden mit den Faktoren in anderen Züchtereien. Gerade bei diesen Tierkrebsendemien im Käfig könnte es nach meiner Ansicht möglich sein, die mit den Keimen besetzten Übertragungsmedien zu eruieren. Aber auch dazu gehört ein praktischer Blick. Loeb betont bei diesen Tierendemien sehr, daß dabei dasselbe Organ vom Krebs ergriffen sei, so bei den amerikanischen Rindern der innere Augenwinkel, bei den Hanauschen Ratten die Vulva, usw. Diese Erkrankung ganz bestimmter Organe an derselben Krebsart kann jedoch nicht Allgemeingültigkeit beanspruchen. Es werden bei derartigen Epidemien auch verschiedene Organe ergriffen. Es ist nicht immer die Mamma bei Mäusen, welche befallen wird. Dies Erkrankten an einer bestimmten Krebsart in bestimmten Organen hat bis jetzt beim Menschenkrebs kein Seitenstück; man müßte denn Fälle hierher rechnen, wo zuweilen in einem Ort zu gewissen Zeiten lauter Magenkrebs beobachtet worden sind.

Kurz, die Annahme einer gemeinsamen Ursache bei diesen Endemien in Gestalt eines Parasiten drängt sich auf. Ebenso drängt sich die Annahme auf, daß beim Tierkrebs eine gleiche parasitäre Ursache vorliegt wie beim Menschenkrebs. Gelten uns die Plimmerschen Körperchen für ein Bruchstück aus dem Entwicklungszyklus des Krebsparasiten, so ist zu betonen, daß in den Tumorzellen des Tierkrebses ganz ähnliche Einschlüsse gefunden worden sind, und zwar haufenweise zusammen. Ich erinnere an Jensens Beobachtungen bei Mäusen, an Apolants und Emdbens Beobachtungen bei Hunden, an Leydens Präparaten bei Katzenkrebs usw.

Jedenfalls sind mit Hinblick auf den Tierkrebs derartige Ursachen, wie man sie für den Menschenkrebs hat verantwortlich machen wollen, wie Zivilisation, Verfeinerung der Kultur, Dichtigkeit der Bevölkerung, gesteigerter Luxus, nervöse Reizbarkeit usw. vollständig von der Hand zu weisen. Sollen zuweilen gerade in einer Gegend bei einer Anzahl von Individuen Epithelzellen verlagert sein? Und wenn schließlich traumatische Reize, wie Schläge, Stöße, Druck usw., Schuld am Krebs sein sollen, wievielmals mehr Tiere müßten dann schließlich an Karzinom erkranken.

Dies kurz über den Krebs bei Warmblütern. Bei **Kaltblütern** ist der Krebs neuerdings ebenfalls konstatiert. Hansemann kann in seiner letzten Auflage: „Die Diagnostik der bösartigen Geschwülste“ noch von keinem Fall von Kaltblüterkrebs berichten. Zunächst kamen Beobachtungen von Fischen. Neuerdings ist dieses Vorkommen namentlich bei Forellen durch die Untersuchungen Hofers, Marianne Plehns und Piks außer Frage gestellt. Dadurch ist die Aufmerksamkeit auch auf die Onkologie bei Kaltblütern gelenkt worden. M. Plehn hat neuerdings das gesamte Material „Über Geschwülste bei Kaltblütern“ in der Zeitschrift für Krebsforschung zusammengestellt. Die diesbezügliche Literatur reicht noch nicht weit zurück. Zum erstenmal wurde ein Tumor bei einer Ellritze (*Phoxinus laevis*) von Bugnion beschrieben und zwar als Riesenzellensarkom. Darauf sind bald mehrere Fälle in der Literatur verzeichnet. Zurzeit wird mehr darauf geachtet. M. Plehn registriert aus der Bayerischen biologischen Versuchsstation*): 1. Myom im Magen der Regenbogenforelle (*Salmo irideus*); 2. Myom in der Rumpfmuskulatur der Laube (*Alburnus lucidus*); 3. Fibrome und Sarkome bei Karauschen (*Carassius vulgaris*); 4. Fibrom in der Leibeshöhle beim Brachsen (*Abramis brama*); 5. Lipofibrom in der Muskulatur beim Hecht (*Esox lucius*); 6. Osteom beim Hecht (*Esox lucius*); 7. Cystosarkom in der Rumpfmuskulatur eines Bachsaiblings (*Salmo fontinalis*); 8. Sarkom in der Rumpfmuskulatur beim Nerfling (*Leuciscus idus*); 9. Sarkom in der Rumpfmuskulatur der Ellritze (*Phoxinus laevis*); 10. Fibrosarkom in der Muskulatur der Nase (*Chondrostoma nasus*); 11. Myxosarkom in der Orbita einer Schleie (*Tinca vulgaris*); 12. Hämangiom beim Stichling (*Gasterosteus aculeatus*); 13. Hautepitheliome bei Cyprinoiden. Außerdem sind bei Fischen in der Literatur beschrieben: Karzinom beim Karpfen, Karzinom der Haut beim Goldfisch, malignes Adenom der Bauchhöhle beim Knurrhahn (*Trigla gunardus*), Spindelzellensarkom bei

*) Ich zähle die Befunde an den einzelnen Fischen hier auf, damit in der Zukunft darauf mehr geachtet wird. Ich bin der Ansicht, daß gerade die Onkologie der Kaltblüter uns noch sehr wichtige Fingerzeige geben wird.

der Seeforelle (*Trutta lacustris*), ein Spindelzellensarkom der Schwimmblase beim Kabliau, ein Adenom der Nieren beim Aal (*Anguilla vulgaris*), ein Plattenepithelkrebs bei einem Gasterosteus. Demnach sind bis jetzt Tumoren bekannt bei den Salmoniden, Cypriniden, Cottiden, Gadiden und Muraeniden.

Von Amphibien kennt man Plattenepithelkrebs bei Frosch und Salamander.

Von Reptilien ist ein Tumor bei der Eidechse bekannt (Papillom der Haut).

Am meisten interessiert der **Forellenkrebs**. Pathologisch-anatomisch handelt es sich bei dieser Erkrankung unzweifelhaft um ein destruierendes, schrankenlos wachsendes, malignes Karzinom der Schilddrüse. Auch in England ist die Affektion als typischer Krebs bestätigt worden. Beobachtet wurde diese Forellenkrankheit zum erstenmal 1882, und zwar epidemisch in der Fischzuchtanstalt Torbole am Gardasee. Weiter sind darauf 1900—1902 mehrere Fälle in der bayerischen biologischen Versuchsanstalt für Fische in München aus einzelnen Forellenteichen zur Untersuchung gekommen. Der Forellenkrebs ist außerdem epidemisch auch in australischen sowie in nord- und südamerikanischen Zuchtanstalten beobachtet worden. Sporadisch scheint er auch nach Mitteilungen in Süddeutschland vorzukommen. Es muß in Zukunft noch ganz besonders darauf geachtet werden. Höchst merkwürdig ist nun, daß wie der Menschen- und Tierkrebs zuweilen endemisch festzustellen ist, so auch der Forellenkrebs in bestimmten Teichen endemisch auftritt. Nebenbei bemerkt, sollen hier auch embryonal oder postembryonal verlagerte Zellen schuld sein, oder soll es sich hier auch um eine Vermehrung der Affinität der Rezeptoren für Nahrungsstoffe handeln usw. Es erkrankten, was besonders betont wird, nicht junge Fische, sondern ältere im Alter von 2—3—5 Jahren, ebenso wie auch von Hunden bekannt ist, daß nach Froehner kein Hund unter zwei Jahren karzinomatös wird. Dies stimmt überein mit dem Befallen des Menschen im späteren Alter. Anscheinend sind sämtliche Salmonidenarten zum Krebs disponiert. Im Anschluß an diese Bemerkungen über Forellenkrebs sei hier eine merkwürdige Beobachtung mitgeteilt, die Bosc in seinen „Untersuchungen über die Natur des Krebses“, Medizinische Klinik 1905, Nr. 37, folgendermaßen erwähnt: „Schließlich gibt es Fälle, wo die direkte Übertragung auf der Hand liegt. Ich habe über den Fall eines Mediziners berichtet, der nach dem Stich einer Forellengräte in die Zunge, die einen Tag in derselben geblieben war, unmittelbar darauf einen rapid verlaufenden Krebs bekam, der seine Ausgangsstelle genau an der Stichwunde hatte.“

Hierher gehört auch die **Karpfenpocke**, da es sich um eine epitheliale Wucherung handelt. Diese Krankheit ist unter den Karpfen im allgemeinen sehr verbreitet. In der letzten Zeit scheint eine Zunahme stattzufinden, die Krankheit wird vielfach verschleppt. Der Name Pocken ist eine vulgäre Bezeichnung. Die Affektion hat nichts zu tun mit den Pocken der Menschen und Tiere, auch nicht mit der Tauben- und Geflügelpocke, ebensowenig wie die Bezeichnung Baumkrebs etwas mit der typischen Struktur des Karzinoms zu tun hat, oder der Ausdruck Kartoffelpocken mit der Variola. Eine Flüssigkeitsansammlung in Bläschen fehlt bei der Karpfenpocke. Beim Karpfen bezeichnet man damit Hautwucherungen, die zuweilen sehr zahlreich am Körper sein können. Im Anfangsstadium sind es kleine weißliche Stellen, wie Milchglas aussehend, die wenig prominieren (multipel). Der Karpfen sieht dann wie weißgesprenkelt aus. Später dehnen diese Stellen sich aus und werden prominenter, 3—4 mm hoch; sie fühlen sich knorpelhaft an. Solche Knoten stoßen sich zuweilen ab, können aber auch rezidivieren und wachsen dann von neuem stärker. Selten sind sie sporadisch in einem Teich, meistens epidemisch. Wenn die Affektion auch nicht tödlich ist, so werden doch die Karpfen geschwächt und bleiben im Wachstum zurück.

Histologisch repräsentiert die Karpfenpocke eine epitheliale Neubildung, zuerst findet man regelmäßig die Epithelzellen vermehrt, die Gefäße sind stärker entwickelt; wird die Pocke dicker, so erhalten die Zellen eine mehr wechselnde Gestalt, sie können fast spindelförmig werden, sie können auch zuweilen in kugeligen Schichten zusammenliegen. Dann findet sich auch einzeln oder stellenweise eine größere Zahl Leukocyten. Wie beim menschlichen Krebs finden sich im Innern vielfach nekrotische Herde. Schreitet der Zerfall bis an die Oberfläche, so tritt ein breiiger Detritus aus. Mitosen sind meist spärlich, doch finden sie sich mehr in den hohen Schichten der Pocke. Die Pockenkrankheit kommt hauptsächlich bei Karpfen vor, doch auch bei anderen Fischen wird dieselbe beobachtet, so bei einer Rotfeder (*Leuciscus erythrophthalmus*), beim Nerfling (*Leuciscus idus*), nicht selten beim Schlei (*Tinca vulgaris*), beim Schlei meist sporadisch, nicht epidemieartig wie beim Karpfen. Abweichend zeigen sich bei ihm stärkere Wucherungen, auch ist die Pigmentierung weit stärker. Hofer bildet in seinem Werke: „Die Fischkrankheiten“ einen interessanten Fall ab von einem Pigment-Melanom bei einem Schlei. Die Geschwulst hob sich dunkel von der Umgebung ab. Histologisch ist die Wucherung der Karpfenpocke ähnlich, aber in der Umgebung der Gefäße zeigt sich ein mehr infiltrierendes Wachstum, ein unverkennbares Übergreifen der

Zellen in verbotenes Territorium, ein autonomes Wachstum, welches die Wucherung alstypische Geschwulst charakterisiert („im histologischen Sinne eine bösartige Geschwulst, Karzinom“). M. Plehn spricht von einem graduellen Unterschied der Wucherung bei Karpfen und Schleien, bei der Schleie zeigt sich die Wucherung als eine krebsige Entartung — wieder ein Beispiel, daß dieselbe Affektion bei verschiedenen Tieren verschieden auftritt. Nun ist von Doflein und Hofer die Karpfenpocke mit dem *Myxobolus cyprini* in Beziehung gebracht worden. Nach diesen Autoren sollten die Nieren der pockenkranken Karpfen stets mit dem *Myxobolus cyprini*, einer Myxosporidienart, infiziert sein und dann eigentümliche Hautwucherungen dadurch zustande kommen, daß die Haut durch vermehrte sekretorische Tätigkeit die ausgefallene Nierenfunktion auszugleichen sucht und durch die zurückgehaltenen Stoffwechselprodukte ein Wucherungsreiz für die Epidermiszellen entstände. Also ein chemischer Reiz wurde für die Epidermiswucherung verantwortlich gemacht. Warum aber lokal? Diese Theorie ist hinfällig gerade durch die Untersuchungen M. Plehns, welche zeigt, daß manche pockenkranken Karpfen *Myxobolus cyprini* gar nicht oder nur in geringer Zahl aufweisen. Bei der Schleienpocke fand sich manchmal gar kein Myxosporid und wenn sich wirklich ein *Myxobolus* fand, so konnte er nicht im Einklang stehen mit der starken Epithelwucherung. Auch Lühe (Ergebnisse der neueren Sporozoenforschung. 1900. S. 85) erwähnt, daß im Zoologischen Museum in Königsberg wiederholt bei pockenkranken Karpfen keine Myxosporidien gefunden wurden. Speziell die Nieren erwiesen sich als vollkommen normal. Die Ursache muß daher eine andere sein. Ausgeschlossen natürlich ist nicht, daß die Myxosporidieninfektion nur eine Sekundäransiedlung ist, um so mehr, weil Myxosporidien bei Fischen sehr verbreitet sind, wie ja auch Mischinfektionen durch andere Parasiten bei menschlichen und tierischen Tumoren stattfinden. Tatsache ist, daß die Tumoren der Karpfenpocke Myxosporidien nicht enthalten. Nun kann heute das nicht mehr gelten, wenn man sagt, man hat bei der Kultur keine Bakterien züchten können. Also können keine Parasiten die Ursache sein. Diese Wucherungen sind eben nicht durch Bakterien bedingt. Es lag daher nahe, bei diesen Wucherungen epithelialer Natur nach anderen Parasiten zu fahnden, von denen man weiß, daß sie nicht züchtbar sind. Und in der Tat sind Einschlüsse in dem Plasma und Kernen der Zellen konstatiert worden (Löwenthal). Es fanden sich eigenartige Bildungen, meist intrazellulär, öfter aber auch zwischen den Zellen, manchmal von einem hellen Hof umgeben, sehr kleine, bis zur Größe eines Zellkerns, meist kugelig und vollkommen homogen, nur zuweilen enthalten sie im Innern

ein stark lichtbrechendes Körnchen und manchmal zeigen sie am Rand eine Radiärstreifung. Diese Gebilde sind nicht gleichmäßig verteilt, sie sind an manchen Stellen dichter, an manchen fehlen sie wieder, am zahlreichsten trifft man sie in der Nähe der Oberfläche. Daneben kommen Einschlüsse in den Zellkernen vor, ganz kleine Gebilde, die sich allmählich vergrößern können. Sie machen den Eindruck von Fremdkörpern. Löwenthal stellt diese Einschlüsse den Inklusa bei den akuten Exanthemen sowie den Plimmers gleich und ist der Meinung, daß sie in einem Zusammenhang mit der Krankheit stehen. Er will sie selbst nicht für Parasiten angesehen wissen, hält es aber für bemerkenswert, „daß in der Karpfenpocke ein Bindeglied gefunden worden ist, da sie gleichzeitig ein epithelialer Tumor und eine Infektionskrankheit unbekannter Ätiologie ist und ebenfalls mit der Bildung spezifischer Zell- und Kerneinschlüsse einhergeht“. — Merkwürdig ist es, daß in manchen Zellen auch gelbbraune Körperchen gefunden werden. Weiter sei bemerkt, daß auch beim Forellenkrebs in den Tumorzellen Plimmers sich finden.

Jedenfalls ist es ein auffallendes Faktum, daß beim Kaltblüterkrebs wie beim Krebs des Menschen und der Tiere ähnliche Zellinklusa beobachtet werden. Hier eröffnet sich ein reiches Feld zur weiteren vergleichenden Beobachtung, Fortzüchtung und Maceration. Die experimentelle Onkologie wird auch hier Übertragungs- und Impfversuche an Fischen anstellen müssen. F. Dauwe und G. Pennemann berichten über Plattenepithelkrebs bei zwei Goldfischen (*Carassius auratus*). Vielleicht sind auch diese, in Wasserkaraffen leicht zu haltende Fische, noch in den Kreis des Experiments und den Dienst der Kankrologie zu stellen. Wenn auch bei dem Kaltblüterkrebs sich das klinische Bild nicht ganz mit dem menschlichen Krebs deckt in bezug auf Organdisposition, Metastasierung, Verlauf usw., so muß auch hier wieder darauf hingewiesen werden, daß diese Abweichungen in den anatomischen Verhältnissen der Kaltblüter ihren Grund haben können, wie auch der Tierkrebs Abweichungen darbietet.

Es liegt auf der Hand, daß zur Aufklärung des Krebses alle Epithelialwucherungen die größte Beachtung verdienen. Ich unterlasse deshalb nicht, auch noch eine **kolbige Verdickung des Kiemenepithels bei der Bachforelle** zu erwähnen. Hofer hat darüber berichtet. Eine im allgemeinen seltene Erkrankung. Sie trat in einem Forellenteich Süddeutschlands an zahlreichen Individuen synchron auf, so daß auch hier an eine parasitäre Erkrankung zu denken ist. Die Affektion ist dadurch charakterisiert, daß die Kiemenblättchen anstatt normalerweise sich allmählich zu einer Lanzette zuzuspitzen, von der Mitte gegen das

Ende zu merklich verbreitert sind, um an der Spitze schließlich mit einer knopfartigen Verdickung von $1\frac{1}{2}$ mm zu endigen. Die Kiemenblättchen haben dadurch im allgemeinen eine keulenförmige Gestalt. Histologisch ist das Deckepithel der Kiemenblättchen von der Mitte ab allmählich stärker und stärker vermehrt, um am Ende desselben einen dicken, aus reinen Epithelzellen bestehenden Knopf zu bilden. Es handelt sich hierbei nur um eine Epidermiswucherung, das darunter liegende Gewebe hat keinen Anteil daran. Hofer vergleicht diese Epithelwucherung mit der Epithelwucherung der Karpfenpocke. Die affizierten Fische haben Atembeschwerden, die Frequenz ist erhöht, es zeigen sich unregelmäßige, ruckweise Kontraktionen der Atemmuskeln, offenbar Erstickungserscheinungen. Es kann schließlich der Tod eintreten. Es ist dringend geboten, bei Wiederauftreten einer derartigen Erkrankung Untersuchungen auf Epitheleinschlüsse usw. anzustellen nach den neuen Färbemethoden, und die Methode der Fortzucht in Anwendung zu ziehen.

Am Schlusse dieser Betrachtung über den Fischkrebs und ähnliche Epithelwucherungen möchte ich eine Bemerkung hier nicht unterdrücken. Ist es nicht a priori merkwürdig, daß die Fische, die so außerordentlich von Wasserparasiten heimgesucht sind (Bakterien, Sporozoen, Coccidien, Myxo- und Microsporidien, Protozoen, Flagellaten, Trypanosomen, Infusorien, Würmern, Krebsen usw.), die z. B. von Saprolegniaceen, einem Phycomyceten, so sehr zu leiden haben, von den an das Wasserleben angepaßten Chytridiaceen ganz ungeschoren bleiben sollen. Handelt es sich vielleicht bei dem Forellenkrebs, Karpfenpocken und den anderen Epithelwucherungen auch um Chytridiaceeninfektionen, verursacht durch Zwischenwirte, Würmer oder dergleichen?

Und nun zum Schluß des Fischkrebses noch eine Frage. Kann sich ein Fisch etwa außerhalb des Wassers infizieren? Die Noxe kann man sich doch nur im Wasser vorstellen. Bei allen Infektionen, worunter auch Wassertiere vertreten sind, liegt es nahe, an Parasiten zu denken, die an das Wasserleben adaptiert sind.

Dies über das Vorkommen des Krebses bei Wirbeltieren, Warm- und Kaltblütern. Wie steht es mit dem Krebs bei **Wirbellosen**? — Vakant!

Kapitel IV.

Kritische Bemerkungen zum Krebsproblem.

Es bleibt schließlich noch übrig, einige generelle Bemerkungen anzufügen über das Krebsproblem und die Art der heutigen Krebsforschung. So sehr auch letztere im Flusse ist, sie operiert trotz der experimentellen Richtung zu sehr mit spekulativen und theoretisierenden Theorien. Ich stehe auf einem anderen Standpunkt und bin Real-kankrologe. Wie zwei geschickte und beredte Rechtsanwälte kann der eine pro, der andere contra bei diesen Theorien sprechen, aber dabei kommt nichts heraus, wenn jemand zu den schon oft vorgebrachten Gründen auch manchmal etwas Neues noch Geistreicheres vorbringt. Was sagt die wirkliche Erfahrung und was das Experiment zu den **Haupttheorien, der Thierschen, der Reiz- und der Cohnheimschen Theorie**, die immer und immer wieder zur Erklärung der malignen Tumoren herangezogen werden, in mehr oder weniger modifizierter Gestalt? Man hat von jeher zwischen endogenen und ektogenen Ursachen geschwankt. Geht man von der Voraussetzung aus, daß der Krebs beim Menschen und Tiere, einschl. des Fischkrebses, nach seiner morphologischen Struktur übereinstimmt, so muß man doch auch einmal an das kausale Moment bei der Krebsgenese in umfassenderer Weise herangehen. A priori wird der pathologische Anatom, der Kliniker usw. mehr einer einseitigen Beurteilung zuneigen, freier wird darüber der denken, der die gesamte Karzinomkenntnis beherrscht. Gewisse ursächliche Faktoren, wie Alkohol, Rauchen, Lues, berufliche Schädlichkeiten (Teer, Ruß, Anilin usw.) müssen doch bei der Beobachtung der Entstehung des Tierkrebses selbstverständlich ganz ausgeschaltet werden.

Was die Theorien im großen und ganzen betrifft, so leiden alle drei an dem Fehler, daß sie zu sehr verallgemeinert worden sind. Sie passen nicht auf alle autonomen Neoplasmen. Das Bestreben, eine allgemeine Ätiologie für dieselben aufzustellen, muß jedesmal scheitern.

Irgend ein hervorstechendes Moment, wie das des Alters, des Traumas, der Vererbung usw., hat Veranlassung gegeben, diese vermeintliche Ursache auf alle Tumoren auszudehnen. Wer vorurteilsfrei an das Geschwulstproblem herantritt, muß verschiedene Faktoren, die bei der Genese eine Rolle spielen, annehmen. Es gibt nicht eine Ursache, sondern mehrere. Dieser Ansicht ist auch Hansemann. Müssen doch die teratoiden Tumoren von vornherein ätiologisch anders bewertet werden.

Die **Thiersche Hypothese** zunächst kann auf Tumoren nicht epithelialer Abkunft gar nicht angewendet werden. Thiersch führt bekanntlich die Krebsentstehung darauf zurück, daß das Bindegewebe seinen Widerstand gegen das Epithel einbüßt, von der Annahme ausgehend, daß im Alter das Epithel noch proliferationsfähig bleibt, während das benachbarte Bindegewebe schon eine Schwächung erfahren habe. Dadurch soll eine Störung des normalen Gleichgewichts der beiden Gewebsarten eintreten mit dem Siege des Epithels. Von einer Schwächung des Bindegewebes merkt man freilich nichts; sehen wir dasselbe doch beim Stroma üppig wuchern. Wenn das richtig wäre, so läßt sich schwer begreifen, warum auch bei Jugendlichen Karzinom vorkommt, bei denen das Bindegewebe seiner Widerstandskraft noch nicht verlustig gegangen ist, warum nicht noch mehr Menschen im Alter krebskrank werden, warum der Krebs ein geographisch so verschiedenes Auftreten zeigt, warum nicht das Epithel allgemein im Körper zu wuchern anfängt, warum es nicht zu einer allgemeinen Karzinomatose kommt usw. Nimmt man eine Erscheinung des Alters heraus, wie das Weitsichtigwerden, Trübung der Linse, Verkalkung der Adern usw., so repräsentieren diese doch, abgesehen vom individuellen Verhalten, im großen und ganzen Vorkommnisse, wie sie als Altersphänomene beim gesamten Menschengeschlecht beobachtet werden.

Ebenso drängt sich bei der **Reiztheorie**, nach welcher mechanische, chemische, thermische Reize usw. Karzinome hervorrufen sollen, die Frage auf, warum bei dem so überaus häufigen Vorkommen dieser Faktoren nicht noch mehr Personen erkranken. Die Erfahrung lehrt doch täglich, daß derartige Reize allgemein nicht mit einem Karzinom beantwortet werden. Nur bei einer verhältnismäßig geringen Quote kommt doch ein Trauma in Frage. Bei der weitaus größeren Zahl der Karzinome ist überhaupt kein Insult nachweisbar. Wie häufig müßte bei krebsempfänglichen Haustieren der Krebs sein, wenn Schläge, Stöße, Reibungen die Krankheit erzeugen könnten. Auch sagt man sich unwillkürlich, warum dieselben mechanischen Insulte einmal Karzinom, ein anderes Mal Sarkom hervorrufen sollen. Ja, daß die mechanische

und chemische Noxe nicht die eigentliche Ursache sein kann, wird durch experimentelle Tatsachen geradezu bewiesen. Wir kennen doch jetzt eine ganze Zahl krebsempfänglicher Tiere, Kleintiere, Laboratoriumsmaterial, wie Mäuse, Ratten, Hunde, und doch ist es noch niemandem gelungen, durch Schläge oder mechanische Manipulationen, sei es akuter oder chronisch intermittierender Natur, sei es durch chemische Reize, wie Teer, Paraffin, Arsenik, Krotonöl, Arg. nitric. usw., einen typischen Krebs hervorzubringen. Für die Vertreter der so verbreiteten Reiztheorie heißt es: Hic Rhodus, hic salta. Zeit, Tiere und chemische Agentien stehen zur Verfügung. Nun könnte jemand hier einwenden, daß es C. Fischer neuerdings gelungen ist, Epithelwucherungen durch Einbringung von chemischen Stoffen unter die Haut, wie den Fettfarbstoffen Scharlach R., Sudan III, Indophenol, zu erzeugen. Die Versuche zeigen, daß es Stoffe gibt, die eine spezifische chemotaktische Wirkung auf eine bestimmte Epithelart ausüben (Attraxine). Aber diese Epithelwucherungen sind weder destruierend noch andauernd, von einer krebsigen Entartung kann dabei keine Rede sein. Es fehlt das destruierende und schrankenlose Wachstum, das die Eigentümlichkeit der Karzinome ausmacht.

Wir kommen zur **Cohnheimschen Theorie**. Auch hier lehrt die Erfahrungstatsache, daß sie zu sehr verallgemeinert worden ist. Cohnheim selbst glaubte übrigens zuletzt nicht mehr an die Allgemeingültigkeit der embryonalen Theorie. Sie gibt wohl ein Verständnis für Naevi, Embryome, Teratome usw., aber nicht für die krebsigen Tumoren. Die Nichtbeachtung dieser Einschränkung der Hypothese hat derselben eine große Anhängerschaft entstehen lassen — zum Schaden der weiteren Entwicklung der Krebsätiologie. Ja, sie hat auf Jahre hinaus eine Art fatalistischer Vorstellungsweise hinsichtlich der Krebsgenese heraufbeschworen, indem man sich sagte, es handelt sich dabei um fötal verlagerte Zellen oder Zellgruppen, welche infolge von Reizen zur Zeit der Pubertät, Laktation, Evolution usw. und hyperämischer oder entzündlicher Reize zur Wucherung angeregt würden. Dagegen sei nichts zu machen. Zur Stütze der Cohnheimschen Theorie sind eine Reihe von Gründen angeführt worden; man betonte, daß Geschwülste mit auf die Welt gebracht werden, daß sie schon im frühen Kindesalter auftreten, daß sie kombiniert mit Teratomen vorkommen, daß aus Dermoid- und Enterocysten zuweilen Krebs entstehe, daß sie in manchen Familien erblich sind, daß erst nach einer gewissen Anzahl von Jahren, im Beginn der Pubertät, in manchen bis dahin rudimentären nicht funktionierenden Organen Geschwülste sich entwickeln, daß sie histologisch an embryonale Gewebe erinnern, daß die Lieblingssitze der Karzinome zugleich Prädispositionsstellen für embryonale

Zellverlagerungen sind usw. Abgesehen davon, daß die Cohnheimsche Theorie für einen Teil der Tumoren zu Recht besteht, so spricht auch hier die Erfahrung gegen ihre allgemeine Gültigkeit. Man fragt sich auch hier wieder, warum nicht noch mehr Menschen dem Karzinom erliegen und warum nicht der Krebs bei allen Menschenrassen gleichmäßig verteilt ist. Unmöglich kann man doch bei der Brustdrüse, die mit am häufigsten vom Karzinom befallen wird, von embryonalen Zellen sprechen, sie wuchert doch erst später. Sonder Zweifel gibt es Rassen- und geographische Unterschiede. Wir wissen, daß in manchen Erdstrichen Karzinom selten oder gar nicht vorkommt. Wenn man nun sagt, dasselbe wird bei näherem Zusehen in den krebsfreien Strichen auch noch konstatiert werden, so bestreite ich dasselbe für Einzelfälle nicht. Es können ja unter Umständen auch mit Krebs behaftete Personen einwandern. Aber das läßt sich heute schon betonen, daß von einer gleichmäßigen Verteilung und Häufigkeit des Krebses auf der Erde gar keine Rede ist; wie man dies doch erwarten müßte, wenn es sich dabei um angeborene Verlagerungen handeln sollte. Man sieht nicht ein, warum in manchen Gegenden weniger Verwerfungen vorkommen sollten. Ja, wenn nun die Krebskrankheit wirklich zunimmt, wie es wenigstens für Magen-, Ösophagus- und überhaupt Intestinalkarzinome der Fall zu sein scheint, so müßte ja jemand zu der absurden Auffassung kommen, daß die Natur beim Aufbau des menschlichen Körpers sich jetzt mehr Verlagerungen von Zellen zu schulden kommen läßt, in der letzten Zeit anfänge, laxer zu arbeiten. Und das wird doch im Ernste niemand glauben wollen. Dagegen spricht aber auch folgende Erfahrung. Es ist anthropologisch erwiesen, daß bei allen Völkerklassen Mißgeburten in gleicher Weise zur Beobachtung kommen. Kein Zweifel, bei dem kunstvollen Aufbau von der Eizelle bis zum vollendeten Fötus entgleisen Zellen und werden verlagert. Aber es bliebe doch ganz unverständlich, warum z. B. die Natur beim Aufbau des Negerkörpers in Afrika exakter arbeitete und hier sich weniger in Verlagerung von Keimen erginge. Darin stimmen doch alle Ärzte überein, die in den afrikanischen Kolonien tätig waren, daß der Krebs unter den afrikanischen Negern sehr selten ist, daß vor allem Mamma- und Uteruskarzinom, die in unseren Breiten einen so hohen Prozentsatz bilden, bei den Negerfrauen fast fehlen. Laktation und Geburtsvorgang sind doch dieselben, entzündliche Reize usw. kommen ebenso vor. Wären die mit den physiologischen Vorgängen verbundenen unvermeidlichen Schrunden, Schädigungen usw. das auslösende Moment des Karzinoms, so ist es doch höchst merkwürdig, daß z. B. C. Dalgethy in 5 Jahren in Adampore (Sout Sylhet) während seiner ärztlichen Aufsicht über

27 000 Arbeiter unter den weiblichen Personen niemals einen Brustkrebs sah, obwohl die Brust freigetragen wurde, und die Frauen wegen Mastitis, Ekzem usw. oft zu ihm kamen.

Ja, Cohnheimianer citati! Erklärt die ganz auffallende Tatsache, daß der Krebs bei den **Wirbellosen** nicht vorkommt. Warum gibt es keinen Maikäfer-, keinen Wurmkrebs usw.? Und wenn bei Wirbellosen in der Folgezeit Krebs in Einzelfällen festgestellt werden sollte, so ist doch gar nicht abzusehen, daß bei dieser so großen Tierklasse im allgemeinen sich keine Zellabsprengungen ereignen sollten. Kommen doch Mißbildungen bei den Avertebraten vor. Diese Nichtexistenz des Karzinoms bei den letzteren scheint mir ganz besonders der Beachtung wert. Wir können uns zurzeit dieses Fehlen nicht erklären. Wohl aber wissen wir, daß gewisse Sporozoen nur eine Tierklasse befallen, nur an eine Tierklasse sich angepaßt haben. Hat die Immunität der Wirbellosen etwa in der farblosen Blutflüssigkeit ihren Grund? Und schließlich möchte ich noch die Frage aufwerfen, warum gerade embryonale Epithelzellen wuchern sollen und nicht auch eine embryonale übriggebliebene persistierende Muskel- oder Nervenzelle Ursache eines Krebses werden können?

Was sagt das Experiment zu der Cohnheimschen Theorie? Es sind zahlreiche Versuche mit Zell- und Gewebsverlagerungen in mannigfacher Weise angestellt worden, um bösartige Wucherungen zu erzeugen. Wir gehen hier nicht näher darauf ein. Es wurden Knochengewebe, embryonale Knorpel, Leber, Niere, Teile von Embryonen, Stückchen von Hoden, Speicheldrüsen und den verschiedensten Organen in Tiere gleicher Art und andere Tiere verpflanzt. Besonders hat Lubarsch sehr umfangreiche Injektions- und Verlagerungsversuche nach dieser Richtung angestellt. Auch Fütterers außerordentlich zahlreiche und vielfältig variierte derartige Untersuchungen (Ätiologie des Karzinoms. Wiesbaden 1901) sind negativ verlaufen. Zahlreiche Autoren haben speziell mit Epidermis operiert. Letztere Versuche zeigten, daß man Epidermis nicht nur an anderen Stellen zur Anheilung bringen kann, sondern daß durch Versenkung von Epidermis in das subkutane Gewebe Epithelzellen und Epidermoidzysten erzeugt werden können. Aber das Endresultat aller dieser interessanten Experimente für die Geschwulstätiologie? — es ist ein negatives. Entweder differenzieren sich die verlagerten embryonalen Zellen ohne weiteres aus, ohne zu Geschwulstbildung Veranlassung zu geben oder es bilden sich Wucherungen, die jedoch nach mehreren Wochen wieder zugrunde gehen. Die Transplantationen endigen schließlich mit Rückbildungserscheinungen. Die entstehenden Wucherungen sind beschränkte, — eine schrankenlose Wucherung

kommt nicht zustande. Nicht anders zu bewerten sind auch die bekannten, von G. Kelling angestellten Versuche, durch Injektion von zerkleinerten Hühnerembryonen, Schneckenschleim usw. Tumoren zu erzeugen. Die auf diese Weise erzielten Geschwülste haben sich nicht als karzinomatöse, unbegrenzt wuchernde und destruierende Bildungen herausgestellt.

Diese Versuche, durch embryonale Verlagerung von Zellen typische Krebse hervorzurufen, müssen also ebenso als gescheitert betrachtet werden, wie diejenigen, durch Traumen oder chemische äußerlich oder innerlich applizierte Mittel dies zu erreichen. Sie erscheinen auch für die Zukunft aussichtslos. Im Anschluß an die Cohnheimsche Theorie sei noch der heterotopen Epithelwucherungen und ihrer Beziehungen zum Krebs gedacht. Neuere mikroskopische Untersuchungen haben das Vorhandensein derselben an verschiedenen Stellen des Körpers dargestellt, so in der Tuben-, Uterus- und Vaginalschleimhaut, im Magen, Gallenblase usw. Sie sind nicht selten, namentlich bei chronisch entzündlichen Prozessen. Sie sind nach Lubarsch Untersuchungen in der Magen-, Darm- und Gallenblase eine Folge der entzündlichen Auseinanderdrängung der Muscularis mucosae und einer Herabzerrung oder auch Absprengung der drüsigen Elemente. Sie kommen hauptsächlich im hohen Lebensalter, aber auch bei jüngeren Individuen vor. R. Meyer nimmt nach Befunden in kongenitalen Zystennieren sowie diffusen Gallengangswucherungen in der Leber Neugeborener an, daß auch bei Foeten heterotope Epithelwucherungen auf entzündlicher Basis beruhen können. Aber solche heterotopen Wucherungen, die völlige Isolation von Epithelien, sind — das ist zu betonen — an sich noch nicht imstande, zur Krebsentwicklung zu führen. Sie unterscheiden sich vom Krebs dadurch, daß die Heterotopie eine passive ist, daß beim Krebs die Wucherung eine mächtigere ist und frühzeitige morphologische Veränderungen der Epithelstruktur auftreten. Lubarsch kommt zu der Ansicht, daß die Heterotopie allein nicht genügt, ein destruierendes Wachstum auszulösen.

Eine Modifikation der Cohnheimschen Theorie ist die **Ribbertsche**, die in ihrer Art, was Einheitlichkeit anbelangt, genial erdacht ist und die Genese der Neoplasmen auf das einfachste erklären würde. Sie legt Gewicht auf das Moment der Loslösung aus dem Verbande und geht dahin, daß auch postembryonal verlagerte Epithelzellen aus ihrem Verbande gelöst, zu einer unaufhaltsamen Wucherung schreiten können. Dadurch wird die Cohnheimsche Theorie auch auf die Fälle ausgedehnt, in welchen ein embryonales Gewebe als Matrix der Geschwulstbildung nicht angenommen werden kann. Ausgeschaltet werden können nach seiner Ansicht die Epithelzellen, wenn sie nicht mehr mit den be-

nachbarten Zellen gleicher Art und dem zugehörigen Bindegewebe in Konnex stehen, vielmehr und in atypischer Weise zu proliferieren vermögen. Nach ihm ist das Bindegewebe das Primäre, die Epithelwucherung das Sekundäre beim Vorgang. Anfangs freilich klang es anders. In letzter Zeit hat Ribbert seine Anschauung dahin formuliert: „Das Karzinom kommt zustande auf Grund einer primären zelligen Umwandlung des Bindegewebes, das ähnlich wie bei der entwicklungsgeschichtlichen Bildung der Drüsen auf das Wachstum des Epithels auslösend wirkt und dessen Aussprossung veranlaßt. Das wurzelförmig eindringende Epithel gewinnt mit der zellreichen Bindesubstanz, die sich nicht typisch um seine Sprossen anordnet, keinen physiologischen Zusammenhang, wächst daher dauernd weiter und verliert schließlich die funktionelle Verbindung mit den Ausgangselementen. Es schaltet sich so selbst aus und wächst nun im Sinne des Karzinoms schrankenlos weiter.“ Die Worte liest man wohl, allein es fehlt die Überzeugung, daß das Schrankenlose so vor sich geht. Auch gegen Ribberts Theorie spricht die Erfahrung und das Experiment. Die Gelegenheit zum Ausschalten des Epithels ist im Leben eine sehr große, und wir müßten, wenn die Theorie richtig wäre, viel mehr Karzinome beobachten, als dies tatsächlich der Fall ist. Das Experiment spricht ebenfalls dagegen; auch die schonendste Ausschaltung läßt kein Karzinom entstehen. Ribbert will dies damit entschuldigen, daß er sagt, die künstlich transplantierten Gewebe geraten nicht so intakt in die neue Umgebung, als es für Aufrechterhaltung der Proliferationsfähigkeit notwendig ist. Zur Stütze seiner Anschauung führt Ribbert an die multiplen Chondrome und Enchondrome, die aus Decidua- und Plazentarresten entstehenden Uterus-sarkome, die Epithelcysten der Finger und Iris, die bei chronischer Entzündung der Leber und Nieren auftretenden Adenome, die Entstehung von Karzinomen durch Epithelverlagerung im Anschluß von gutartigen Ovarialtumoren, die Metastasenbildung seitens benigner Geschwülste (Adenome und Enchondrome usw.). Es würde zu weit führen, hier auf alle die Einwände näher einzugehen, welche von den Gegnern zu den einzelnen Punkten gemacht worden sind. Im allgemeinen muß man entgegenhalten, daß Ribbert zuviel Gewicht legt auf das **mechanische** Moment. Es bleibt unbegreiflich, wie auf einmal bisher harmlose Zellen durch die Verlagerung aus dem organischen Verbande deletäre Eigenschaften annehmen sollen. Die bloße mechanische Entspannung kann dies doch unmöglich zustande bringen. Dann müßte den Zellen schon im natürlichen Zustande eine unbegrenzte Fähigkeit zum Wuchern immanent sein; sie müßten, wie man gesagt hat, wilden Bestien gleichen, die aus dem Käfig entsprungen sind. Bei einer solchen

Zelle hätte man die Empfindung des Ciceronianischen Abiit excessit evasit erupit. Auch analoge experimentelle Verhältnisse in der Botanik sprechen nicht für eine den Epidermiszellen innewohnende schrankenlose Wucherung. Nach Wunden tritt Umwallung ein mit Korkzellenbildung; bei saftstrotzenden jungen Obstbäumen pflegen Gärtner zuweilen die Rinde in langen Schnitten zu schlitzen, um die Holzproduktion zu stärken usw. Ich habe diese Prozedur mehrmals mit Erfolg an jungen Apfelbäumen vollzogen. Auch hier tritt keine schrankenlose Wucherung der Epidermis ein, nur einfache Umwallung der Schnitte. Wohl aber gibt es eine fortschreitende, wenn auch nicht epidermale Wucherung mit immer neuen Verdickungen beim Apfelbaumkrebs, — das verursacht aber ein Pilz, die *Nectria ditissima*.

Wir kennen außerdem eine ganze **Reihe von Theorien**, welche sich mit der primären Veränderung der Krebszelle befassen. Eine solche Alteration liegt tatsächlich vor. Über die Änderung dieses Zellcharakters hat man sich allerhand Vorstellungen gemacht, ohne daß eine Einigung in den Anschauungen eingetreten wäre. Sie sind mehr oder weniger spekulativ. Hegar hält die Krebszelle für eine geschädigte Gewebszelle, deren Differenzierung geschwächt ist. Hauser und Israel nehmen an, daß sich maligne Zellrassen entwickeln können auf dem Wege der Anpassung und Vererbung. Ehrlich spricht von einer Avidität der Zellen, indem sie reichlicher Nahrung aufnehmen als normale Zellkomplexe. Manche wie Borst sind der Ansicht, daß die Tumorzelle schon in der Embryonalzeit abnorme Eigenschaften besitze usw. Keine dieser Erklärungen über die Charakterumwandlung der Krebszelle kann uns befriedigen. Die Literatur kennt ferner eine neoplastische Zelle (Bard), eine kataplastische Zelle (Beneke) und anaplastische Zelle (Hansemann) usw. Es handelt sich im Grunde genommen immer um andere Auffassungen der Tatsache, daß die Karzinomzellen sich nicht mehr wie normale Gewebszellen verhalten, sondern aktiver geworden, nicht mehr den physiologischen Wachstumsgesetzen des Körpers unterworfen sind. Niemand hat dies klarer und gründlicher zum Ausdruck gebracht wie **Hansemann** mit seinem Ausdruck Anaplasie. Er ist vielfach mißverstanden worden und noch in letzter Zeit hat er das Wort ergreifen müssen gegen irrtümliche Auffassungen. Er sagt: „Es sind vorzugsweise zwei Eigenschaften, welche die Zellen maligner Geschwülste von anderen Zellen unterscheiden, nämlich einmal die größere selbständige Existenzfähigkeit, die die Zellen befähigt, auch an Stellen des Körpers zu wachsen, wo normale Zellen sich nicht ansiedeln können und zweitens ein Verlust ihrer Spezifität, wodurch sie sich vor allen Dingen in ihrer Form von den normalen Körperzellen unterscheiden. Die Kombination dieser beiden Eigenschaften wurde

von mir mit dem Namen Anaplasie belegt und Anaplasie bedeutet also Entdifferenzierung und Erlangung einer größeren selbständigen Existenzfähigkeit.“ Der Grad der Anaplasie kann nach ihm ein verschiedener sein, es kann ganz gering anaplastische Zellen geben und solche, die stark anaplastisch sind, dazwischen alle Übergänge. Eine scharfe Grenze zwischen gut- und bösartigen Geschwülsten gibt es nicht, in manchen Fällen läßt sich histologisch die Anaplasie nicht nachweisen. Mit dieser anaplastischen Umwandlung der Zellen geht eine Veränderung in ihrer physiologischen und vor allen Dingen in ihrer altruistischen Tätigkeit einher, ohne daß auch hier scharfe Grenzen zu ziehen sind. Hansemann bezeichnet also damit einen bestimmten Zustand. Er will damit aber nicht eine ätiologische Theorie aufstellen, er nimmt davon Abstand zu sagen, **wie und warum** die Krebszelle die Eigenschaften der unbestimmten Wucherung annimmt. Wie die Anaplasie zustande kommt, ist bisher nicht bekannt. Er sagt selbst: „Ob dieselbe, wie Ribbert behauptet, ein sekundärer Zustand ist oder, wie ich behaupte, ein primärer, das kann in der Tat erst in der Zukunft entschieden werden.“

Nun ist neuerdings durch die Untersuchungen Bergells, Neubergs, Blumenthals und Wolffs festgestellt worden, daß auch die **chemischen Eigenschaften der Krebszelle** anders sind, wie der normalen Zelle. Man fand, daß dieselbe mehr Albumin enthält als Globulin, und weiter, daß dieselbe ein Ferment enthält, wodurch sie befähigt ist, das Eiweiß anderer Organe zu verdauen und weiter, daß auch den Fermenten des Organismus gegenüber dieselbe sich anders verhält, daß sie namentlich vom tryptischen Ferment leicht verdaut werden kann. Auch die Assimilationsfähigkeit der Krebszelle ist eine andere, erhöhte usw. Wir wissen also heute sicher, daß die Krebszelle nicht bloß morphologisch, sondern auch biologisch verändert ist. Es entsteht nunmehr die Frage, was ist der Grund zu dieser morphologischen und chemischen Umwandlung und Abweichung. Hat durch die Entdeckung dieses heterolytischen Fermentes die parasitäre Theorie eine neue greifbare Stütze erhalten? Stammt dieses Ferment von pathogenen Mikroben her oder ist es als Sekretionsprodukt der Zelle zu denken. Rülf will den letzten Nachweis geliefert haben. Diese biologische Abweichung der Krebszelle, sagt er, läßt sich im allgemeinen zwanglos durch eine Verbildung der idioplastischen Anlage erklären. Sie hat ihren Grund in dem Fortfall der Regulation, welche bei der normalen, der prosoplastischen Entwicklung es bewirkt, daß in den im physiologischen Zusammenhang miteinander befindlichen Furchungszellen auch die ihren Stellungen entsprechenden physikalisch-chemischen Funktionen sich regelrecht entwickeln, während bei den in unregelmäßiger Anordnung wuchernden und den physiologischen

Konnex miteinander verlierenden Embryonalzellen, die sich in der intravitalen Periode erhalten haben, die physikalisch-chemischen Anlagen eine abnorme, eine anaplastische Entwicklung erfahren. Das heterolytische Enzym des Krebsgewebes läßt sich erklären durch seinen Ursprung aus einem Gewebe, welches sich selbst nicht zu einem spezifischen Gewebe entwickelt hat. Auch unter Voraussetzung der Ribbertschen Theorie von der intravitalen Zellabsprengung muß es zu einer Anaplasie der Zelle in dem Maße kommen, in welchem der physiologische Zusammenhang der Geschwulstzellen, sei es innerhalb der Geschwulst selbst, sei es mit dem Organismus, sich zu lockern beginnt. Die Zellisolierung, embryonale sowie intravitale, und die in ihrem Gefolge eintretende Aufhebung des physiologischen Zusammenhanges ist die eigentliche Ursache der Anaplasie. Aus der Aufdeckung der chemischen Anaplasie sei das veränderte morphologische und histologische Verhalten des neugebildeten Gewebes unmittelbar verständlich. Auch sei ohne weiteres das infiltrierende und destruierende Wachstum aus ihm abzuleiten; denn die vegetative Affinität, welche die Zellen eines Gewebsverbandes auf Grund ihrer chemischen Gleichartigkeit unter normalen Verhältnissen zusammenhält, ist durch die chemische Änderung verloren gegangen. Da aber die Zelle noch ihren Artcharakter behält, so kann sie in allen Geweben desselben oder eines gleichartigen Organismus weiterwuchern. Durch die Lösung aus dem normalen Gewebsverband sind auch die Schranken für ihre Vermehrungsfähigkeit, die ja bei Epithel- und Bindegewebe besonders groß ist, gefallen. Durch die abweichenden chemischen Eigenschaften wirkt sie einerseits auf andere Zellen destruierend, anderseits können ihre abnormen Stoffwechselprodukte zur Kachexie führen usw.

Aber auch diese Erklärung genügt nicht und niemand wird die Empfindung haben, daß damit das Krebsproblem endgültig gelöst ist, die schrankenlose Wucherung verständlich ist. *)

Ich stelle mich auf einen anderen Standpunkt und suche den Beweis zu erbringen, daß der letzte Grund zur schrankenlosen Wucherung und der biologischen Umwandlung der Zelle nur ein **parasitärer** sein kann. Der Reizbegriff der einzelnen Krebsforscher ist im

*) In der Botanik hat man bei manchen infektiösen Krankheiten von organisierten Erregern ganz absehen wollen. So spricht Beyerinck hinsichtlich der Mosaikkrankheit der Tabakblätter von einem Contagium liquidum. Neuerdings haben Baur und Hunger bei der Mosaikkrankheit des Tabaks und der infektiösen übertragbaren Panachure der Malvaceen ein auto-katalytisches Toxin angenommen. Aber die Gründe für die Unmöglichkeit des Vorhandenseins eines organisierten Erregers sind nicht stichhaltig, vergl. O. Richter, Die Bedeutung der Reinkulturen 1907.

allgemeinen ein sehr verschwommener. Niemand drückt sich darüber klar aus. Es ist hier der Ort, speziell auf den **Wucherungsreiz** näher einzugehen. So viel man auch über den Krebs nachdenkt, immer kommt man auf die zügellose Wucherung der Zellen zurück. Das Charakteristische des Krebsprozesses besteht nicht in der Rezidivbildung, diese kann auch bei gutartigen Tumoren eintreten, wenn sie nicht gründlich extirpiert werden (diffuses Lipom, Fibrom, Adenom, Angiom usw.), nicht in der Metastasenbildung, denn diese kommt auch bei gutartigen Geschwülsten vor (Myom, Enchondrom, Lipom, Fibrom), nicht in der Kachexie, auch diese kann bei anderen Gewächsen eintreten. Das Kriterium besteht auch nicht in dem Einwachsen des Epithels ins Gewebe, das haben wir auch bei dem Wachstum der Chorionzotten, nicht bloß in der Wucherung des Epithels, das läßt sich unter Umständen durch chemische Substanzen erzeugen usw. Das Hauptkriterium bildet die dauernde Wucherung ad infinitum und die unumschränkte Souveränität, die Unabhängigkeit des Wachstums von den physiologischen Wachstumsgesetzen. Kein Abschluß, kein Zweck, kein Ziel! Man kann sich nicht vorstellen, daß eine **Epithelzelle** des Körpers so ohne weiteres anfängt, schrankenlos zu wuchern, sei es eine normale, sei es eine verlagerte Zelle, und noch viel weniger eine entartete. Es ist und bleibt ein Mißklang, anzunehmen, daß eine geschwächte degenerierte Zelle von so ungeheurer Proliferationskraft sein soll. Ein Reiz gehört unbedingt zur Wucherung, welcher Art er auch sei, traumatisch, chemisch, physikalisch, parasitär. Der Reiz durch eine bloße stärkere Ernährung reicht offenbar nicht aus. Auch Ehrlichs Theorie, welche annimmt, daß das abnorm rasche Wachstum des Tumors der vermehrten Zahl von Rezeptoren in der Geschwulstzelle resp. einer Vermehrung der Affinität der Rezeptoren für Nahrungsstoffe zuzuschreiben sei, ist nicht stichhaltig. Nun haben wir gesehen, daß Trauma, chemische, physikalische Reize wohl Zellwucherungen anregen, aber keine schrankenlosen, dauernden Wucherungen erzeugen können. Auch die Dungerschen und Wernerschen interessanten Versuche, Wachstumshemmungen auszuschalten, haben ein solches Resultat nicht zu zeitigen vermocht; es resultieren keine **dauernden** Proliferationen. Welcher Art man auch die Reize gestaltet hat, einfach, kombinatorisch, akut, chronisch, intermittierend, die erzeugte Wucherung ging schließlich zu Ende, es trat eine Restitution der Wachstumshemmung ein. Auch die Reinkeschen Injektionen mit 4 proz. Ätherwasser haben wohl atypische Wucherungen, aber nicht dauerndes schrankenloses Wachstum des Epithels hervorgebracht.

Es ist eigentlich nicht zu verwundern, daß man das Wachstum einer Geschwulst in Analogie gesetzt hat mit der **embryonalen Entwicklung**. Die

Schnelligkeit der Zellproliferation, die Ähnlichkeit und Unreife der Gewebszellen usw. haben darauf hingeleitet. Und dennoch geben uns diese Vorgänge keine wirkliche Erklärung für die maligne Tumorbildung. Bei näherem Zusehen erklären sie uns nicht die schrankenlose **dauernde** Wucherung. Sehr richtig hat Benda hervorgehoben, daß dabei zwei Irrtümer obwalten, einmal besteht vielfach die irrtümliche Annahme, daß embryonal versprengte Zellen auch den embryonalen Charakter beibehalten. Das ist falsch. „Wir kennen — ich gebe Benda das Wort — derartige Versprengungen und wissen, daß sie erstens natürlich so alt sind, wie der Träger selbst; wir wissen ferner, daß sie ganz dieselben Differenzierungen eingegangen sind, wie die übrigen Gewebe des betreffenden Menschen. Ein Cholesteatom des Gehirns besitzt eine ausgebildete Epidermis mit Riff- und Stachelzellen, Keratohyalinzellen usw. Die Epidermis eines Teratoms produziert keine embryonalen Haarsprossen mehr, auch keine Flaumhaare, wie die fötale Epidermis, sondern sie bildet kräftige Langhaare, wie die Kopfhaut des betreffenden Trägers an dem Standpunkt seiner zeitigen Entwicklung. Ein zweiter Irrtum, den man in die Lehre von der malignen Degeneration der versprengten Keime hineingebracht hat, besteht darin, daß die Vorstellung herrscht, daß die embryonalen Zellen **jemals eine derartige unbeschränkte Wucherungsfähigkeit** hätten. Aber die embryonalen Zellen respektieren ebenfalls ganz genau die Grenzen, die ihnen gegeben sind, die in der Entwicklung ihrer Anlagen sich so beschränken, daß eben die definitiven Organe des Körpers herauskommen. Durch die Experimente von Roux, Hertwig und Driesch ist festgestellt, daß sie selbst unter den allerungünstigsten Verhältnissen immer wieder ihre Tendenz zu einer ganz normalen Entwicklung beibehalten. Und wenn man glauben könnte, daß sie vielleicht auf ein erwachsenes Individuum übergepflanzt, ihren Charakter ändern werden, so haben die Experimente von Birch-Hirschfeld, Lubarsch usw. den Beweis erbracht, daß die embryonalen Gewebe sich dabei im ganzen ebenso verhalten, wie in den Embryonen, nämlich ihre Tendenz zur Organbildung und funktionellen Differenzierung der Zellen beibehalten.“ — Hier Differenzierung, beim Krebs Entdifferenzierung!

Ebensowenig wie die embryonale Entwicklung kann die **Befruchtung** zur Erklärung herangezogen werden. Es sind derartige Hypothesen aufgestellt worden, so von John Simon, W. Müller, Klebs, Shattock und Ballance, Auerbach, Schleich, Roger Collard, Critzmann, J. Beard, Goldmann usw. in mehr oder weniger variierter Gestalt. Manche verlegten den Befruchtungsvorgang in die Zelle selbst, andere gingen dabei aus von der Vorstellung einer Befruchtung durch eine andere Zelle (z. B. Leukocyten); man sprach von Zell- und

Kernkonjugation (Auerbach). Letztere Theorie ist neuerdings auf Grund von Beobachtungen bei Mäusekrebstransplantationen von Bashford und J. Murray wieder aufgenommen worden. Die Kernkonjugation, sagte Bashford, vermag ohne weitere Hypothesen alle Charakteristika einer bösartigen Geschwulst zu erklären, nämlich ihren lokalen, gelegentlich polyzentrischen Ursprung, ihre Unabhängigkeit, ihre Fähigkeit, infiltrierend zu wachsen, ihre Differenzierung in der Richtung des Muttergewebes, die Erscheinungen der künstlichen Übertragung und deren Beschränkungen und schließlich die sekundäre Bösartigkeit komplizierter, unzweifelhaft kongenitaler Tumoren. Eine bösartige Geschwulst ähnelt mehr einer Protozoenkolonie, die durch Kernkonjugation entstanden ist, als einem Metazoenembryo oder Individuum.“ Auch diese Theorie hat nicht vermocht, das Rätsel der Krebswucherung zu lösen; sie ist unannehmbar und unhaltbar. Das sehen ihre Verfechter selbst ein. Im Anschluß an diese Befruchtungstheorien möchte ich hier nun auf ein, wie mir scheint, bemerkenswertes Moment hinweisen. Bei der Befruchtung des Eies sehen wir allerdings, daß ein Keim imstande ist, die Eizelle — nur in diese vermag er einzudringen — zu einer kolossalen Proliferation anzuregen. Aber diese Wucherung geht nach einem bestimmten Plane vor sich, in harmonischer Weise, und erlangt schließlich einen Abschluß. Wenn auch beim ausgewachsenen Organismus noch Proliferation der Zellen vorkommt, so geschieht das in dem Rahmen der Erneuerung und Regeneration. Nur das eine Vergleichsmoment sei hierbei hervorgehoben, daß ein einziger belebter Keim, ein Spermatozoon, sozusagen ein Schwärmer, imstande ist, durch einen einmaligen Vorgang eine Zelle zu millionenfacher Wucherung anzuregen.

Es fragt sich, ob bei der Krebswucherung auch **belebte Reize** in Betracht zu ziehen sind. Mustern wir noch einmal die Reize, die bei der doch lokal ausgehenden **schrankenlosen Wucherung** in Frage kommen, so muß man bedenken, daß allgemeine Reize, wie thermische, mechanische, chemische, doch zu wenig spezifisch und distinkt sind, und daß für die Genese des Karzinoms schließlich Parasiten die geeignetsten Reize sind, insofern diese die verschiedensten Arten von spezifischen Reizen auf eine oder nur wenige Zellen als Ausgangspunkt des Tumors auszuüben vermögen. Das ist in der Tat der Fall. Ein Parasit kann sich in eine bestimmte Zelle einbohren. Wer das leugnet, hat nie einen Seitenblick getan auf die parasitäre Phytopathologie. Wie schon erwähnt liegen die Analoga in der Botanik. Daß Pilze zur Zellteilung und Zellvermehrung anregen, bei jugendlichen und ausdifferenzierten Zellen, daß sie Hypertrophie und

Wucherungen erzeugen, daß sie destruierend auftreten, daß sie Eiweiß, Zellulose, Stärke usw. lösende Fermente produzieren, daß diese zu ihrer Existenz vorbereitend wirken, gleichsam den Boden düngen — das sind ja dem Phytopathologen ganz geläufige Dinge. Nur der Pilz ist in letzter Linie der Grund zu einem parasitären Pflanzentumor. Letzteren würde es nicht geben in der Natur, wenn der betreffende Parasit nicht da wäre, das betone ich besonders Ribbert gegenüber. Welch außerordentliche Wucherungen und Veränderungen in den einzelnen Gewebsteilen sowie im ganzen Ast ein Pilz hervorrufen kann, zeigt z. B. der Hexenbesen, verursacht durch den Rostpilz (*Aecidium elatinum*). Und was speziell die Epidermiswucherung betrifft, so sehen wir, daß Chytridiaceen mehr oder weniger starke Wucherungen hervorbringen, wie *Olpidium tumefaciens*, zum Teil schrankenlose wie *Urophlyctis leproides*. Freilich muß man sich daran gewöhnen, das neugebildete Zellgewebe ganz anders aufzufassen, als dies bisher geschehen ist. Dies repräsentiert kein Schutzgewebe, wie einige wollen, es ist Nährgewebe und dient der Entwicklung und Fortpflanzung der Parasiten. Das ist ihr Heim, das sie sich selbst erzeugen. Die Ansicht ist irre, daß die Parasitenvermehrung mit der Zellvermehrung gleichen Schritt hält und daß in jeder Zelle auch ein Parasit sein muß. Auch das erweist sich als eine jener theoretischen Forderungen, welche die Schulbakteriologie diktiert hat. Der Mikrobe schafft sich im Überfluß neue Zellen*), die er sich durch Fermentabscheidung brauchbar macht, aber er dringt nur in einzelne ein, wie es ihm beliebt. Auch bei der Kohlherniewucherung finden wir nicht alle Zellen besetzt. Mit jedem weiteren Vordringen macht er neue Zellwucherungen, mag hinter ihm im Zentrum Zerfall eintreten, an der Peripherie reizt er weiter, unbegrenzt wuchernd. Ein einfach mechanischer oder chemischer Reiz müßte schließlich doch abklingen, wie wir dies auch tatsächlich bei derartigen artifiziellen Reizungen sehen. Das wird bei einem belebten Reiz, einem Parasiten, der immer wieder reizt und Fermente setzt, verhindert, daher das **Successive** der Geschwulst. Wenn es sich bei dem Kohlkrebs auch nicht um eine Epidermiswucherung handelt, so bietet sie doch ein hierher gehöriges Beispiel einer parasitären **Successivinfektion** dar. Der Parasit in seinem Jugendstadium dringt unbegrenzt in die vorgebildeten neuen Parenchymzellen ein, einzelne bevorzugend und besetzend, und immer wieder durch neue Reize neue Zellherde um sich bildend,

*) Diese parasitären Reize vermögen vielfach auch eine **Fernwirkung** auszuüben. Vergleichsweise führe ich an, daß von der Schildlaus (*Chermes abietis*), die sich auf einigen wenigen Zellen der Fichtenknospe festsetzt, sich der Einfluß des Parasiten von diesen Zellen aus auf Tausende von Zellen, welche aus den engstehenden Sprossen herauswachsen und die monströse Bildung derselben bedingen, erstreckt.

wie wir es auf einem Schnitt der Kohlhernie ja so schön beobachten. Ich habe auch erwogen, ob ein Parasit vielleicht durch Eindringen in eine Zelle, sich selbst auflösend, wie das Spermatozoon, nur den Anstoß und Reiz zur Wucherung dieser Zelle geben und ob dann das weitere Wachstum der Geschwulst unabhängig von Parasiten erfolgen könne. Dann wäre der eigentliche Tumor eine Summe von gewucherten Zellen, in denen von Zelle zu Zelle das Ferment sich fortpflanzt. Würde dann aber nicht am Ende doch ein Stillstand des Wachsens eintreten? Das Unaufhaltsame, Atypische, Regellose würde nicht erklärt sein. — Unzweifelhaft haben wir es im Körper vielfach mit „hemmenden Enzymen“ zu tun.*) Wenn man auch schließlich ein Körperenzym (vom eigenen Körper gebildet) annehmen wollte, wie den Mangel oder das Fehlen eines wachstumhemmenden Enzyms, so würde es unverständlich sein, warum nur eine oder wenige Zellen wuchern würden und die Wirkung dieses Enzyms nicht eine allgemeine den ganzen Körper betreffende wäre, wie wir dies sonst auch beobachten. Auch würde man nach Analogie der Wirkung anderer Enzyme damit rechnen müssen, daß derselben schließlich ein Ziel gesetzt wird. Es würde auch daraus keine schrankenlose Wucherung resultieren. Letztere kann nur ein Parasit erzeugen, der sich selbst vermehrt und reizt. Ja, Art und Sitz der Karzinome geben sogar der Vermutung Raum, welche Klasse von Parasiten bei der Wucherung im Spiel sein muß. Die Erreger der entzündlichen Granulationsgeschwülste können in jedem Orte eine Geschwulst hervorbringen. An der Bildung ist immer eine bestimmte Gewebsart beteiligt, das Bindegewebe, welches in allen Organen angetroffen wird. Daher ist die Struktur dieser entzündlichen Neoplasmen in allen Organen so ähnlich. Anders bei den Blastomen, diese können aus allen Gewebsarten hervorgehen. Auch diese Erörterung führt uns zu dem Schluß, daß der ursächliche Mikroorganismus nicht den Bakterien angehören kann, sondern ein Gewebeparasit sein muß. Setzen wir für die große Unbekannte x = einen Parasiten ein, so wird verständlich, wie ein Parasit eine Gewebszelle befallen, diese zur Wucherung anregen und morphologisch und biologisch alterieren kann.

Schließlich spricht die bei Mäusen konstatierte Möglichkeit der Transplantatio infinita gleichfalls für ein sich immer wieder erneuerndes belebtes Agens.

Wir sind zu der Annahme gekommen, daß die Ursache der dauernden schrankenlosen Krebswucherung ein belebter Reiz, ein Fermentabsetzender

*) Daraus, daß das Bergellsche Leberferment das Krebsgewebe beeinflusst, kann man nicht annehmen, daß das Fehlen eines solchen im Körper die Ursache der schrankenlosen Wucherung ist. Warum lokale Wucherung?

Gewebsparasit sein muß, es fragt sich weiter, was sagt die **Krebskrankheit in ihrem Verhalten im äußeren Leben zu der parasitären Theorie?** Bei der Wichtigkeit und den Gefahren, welche in letzter Zeit der parasitären Theorie erwachsen sind, halte ich es für indiziert, an dieser Stelle erneut die einzelnen dafür sprechenden Momente kurz zusammenzustellen. Mit welchem Recht will jemand diese ignorieren, da wir doch bei der Tuberkulose sehen, daß man diesen äußeren Faktoren die größte Aufmerksamkeit schenken muß? Es sind die Punkte der Übertragung, Ansteckung, des klinischen Verlaufs und die epidemiologischen Beobachtungen. In erster Linie gehören hierher die gelungenen **Übertragungsversuche** von Mensch auf Tier (von Langenbeck, Dagonet, Geißler, Behla), sodann die tausendfach ausgeführten Transplantationen von Tier auf Tiere gleicher Rasse,*) die experimentellen Übertragungen an demselben Menschen, von einem Menschen auf den andern, die Kontaktinfektion, die Impfkarcinome bei Nadelstichen usw., die Ansteckungen von Mensch auf Mensch, die Peniskarcinome bei bestehendem Uteruskarcinom.

Sodann spricht der **klinische Verlauf** der Krebskrankheit für eine parasitäre Krankheit, namentlich die Art der Ausbreitung im ganzen Körper von einer lokalen Stelle aus. Das Bild der Karzinomatose ist dem Bilde der miliaren Tuberkulose sehr ähnlich. Diese Parallelen sind oft genug mit Hinweis auf die differente Art der Metastasenbildung ausgeführt worden. Ich selbst habe besonders vom **epidemiologischen Standpunkt** die parasitäre Krebstheorie zu stützen versucht und sind von mir mit Hilfe der geographisch-statistischen Methode eine Reihe von gravierenden Beobachtungen zugunsten derselben ins Feld geführt worden.

Von Beobachtungen an kleinen Orten ausgehend, die sich doch viel besser wegen der leichten Übersichtlichkeit zu solchen Studien eignen als Großstädte, habe ich das diesbezügliche Material durch anderweitige

*) Ich erinnere hier an die Übertragungen Stickers von einem Rundzellensarkom (spontanes Penissarkom), das bei mehr als 200 Hunden in zahlreichen Versuchsreihen durch 18 Generationen hindurch bis jetzt transplantiert worden ist. Auch gelang es, durch Decken Coitalsarkome zu erzeugen. Ferner ist es geglückt, ein Spindelzellensarkom des Oberarms von Hund auf Hund in gleicher Weise zu übertragen. Es handelt sich dabei um einen größeren höchst malignen Tumor bei einem 7 Jahre alten schottischen Windhund, der stark kachektisch war, mit haselnußgroßen Metastasen in den Achseldrüsen und enteneigroßer Geschwulst im linken Hoden usw. Die Geschwulst datierte seit Mitte 1906, war im Juli exstirpiert worden, aber schon im Oktober zeigte sich ein lokales Rezidiv. Neuerdings sind dem so erfolgreichen unermüdlichen Hundetransplantator in der Bierschen Klinik mehrere Bernhardinerhunde mit transplantablen Tumoren aus der Nähe Berlins zugeführt worden. Man hat englischerseits versucht, diese Tumoren als Geschlechtskrankheiten hinzustellen. Davon ist ja keine Rede. Ich habe dieselben makroskopisch und mikroskopisch besichtigt. Es sind — Sarkome.

analoge Beobachtungen immer mehr ergänzt und eine größere Unterlage gewonnen. Das gesamte Material ist von mir in übersichtlicher und umfassender Weise in meinem auf der Internationalen Konferenz zu Heidelberg gehaltenen Vortrag: „Über Beziehungen zwischen Wasser und Krebs“ zusammengestellt worden mit kartographischen Demonstrationen. Ich verweise darauf, hier sei nur kurz folgendes registriert.

Es ist merkwürdig, wie manche Forscher vor „lauter Exaktheit“ diesen statistischen Feststellungen noch immer nicht die notwendige Aufmerksamkeit zuwenden, sie kurz abtun oder überhaupt die Statistik bemängeln. Ich bemerke von vornherein, daß ich über Statistik auch nicht ein Haar anders denke als andere kritische Autoren. Sie bildet nach dieser oder jener Richtung Mängel, die zu erkennen nicht schwer ist. Für mich ist die Krebsstatistik Mittel zum Zweck, zur Kontrolle, ob die praktisch im Leben sich ergebenden Erfahrungen mit den bakteriologischen Forschungen und klinischen Feststellungen übereinstimmen. Wer will sie aber heute noch missen? Ich sehe oft, daß mancher Arzt, der an derselben mäkelte, sogleich ganz anders dieselbe bewertet, wenn er oder ein Angehöriger sich einer schweren Operation unterziehen muß. Da fragt er sofort nach den „statistischen Erfolgen“. Und wer eine Behandlungsmethode stützen will, — stützt sich doch auf die Statistik. Kein Zweifel. Die Medizinalstatistik ist ein ganz gewaltiger Faktor in der Medizin geworden, vor der wir allen Respekt haben müssen, trotz gewisser Unvollkommenheiten im einzelnen.*) Sie hat auf dem Gebiete der Ätiologie und Bekämpfung der Infektionskrankheiten ungemein befruchtend gewirkt, in der Erkenntnis, daß nicht ausschließlich in der Klinik und im Laboratorium die Medizin gemacht werden kann. Besonders wichtig ist die geographisch-statistische Methode, die ich als neuen Zweig der Statistik in die Wissenschaft eingeführt habe. Ich habe mich neulich in der „Medizinischen Klinik“ über die Vorteile derselben ausgesprochen in meiner Publikation: „Die geographisch-statistische Forschungsmethode vom ätiologischen und seuchenbekämpfenden Standpunkt“. Bei Erörterung dunkler Punkte sind dabei in Erwägung zu ziehen eine ganze Reihe von mehr praktischen Fragen: Die klinischen, geologischen, meteorologischen

*) Dieselbe wird auch immer mehr vervollkommenet. Ein Punkt, den ich schon immer gefordert habe, die Grundkrankheit auf den Totenscheinen zu bezeichnen, hat neuerdings auch seine Berücksichtigung gefunden. Bei dunklen Krankheiten, wie Karzinom, Diabetes usw. ist dies durchaus notwendig, um ein richtiges Bild über die Häufigkeit der betreffenden Krankheit zu bekommen. Denn wie irreführend sind beim Krebs Bezeichnungen wie Verhärtung, Gelb-, Wassersucht, Geschwür usw. Wenn man statt Typhus „fiebrhafter Darmkatarrh“ sagt, dann nimmt freilich der Typhus ab.

Wohnungs-, Bevölkerungs-, Nahrungs-, Trinkwasser-, Kleidungs-, Verkehrs-, kulturellen, rituellen, Heiratsverhältnisse — kurz das gesamte soziale Milieu, nicht minder die Wechselbeziehungen zwischen Menschen-, Tier- und Pflanzenkrankheiten. Zur Klarstellung dunkler Probleme sind eben eine ganze Reihe von Faktoren heranzuziehen und dabei von dem Indizienbeweis ein ausgedehnter Gebrauch zu machen, nach der Richtung hin, welche Noxe für eine Erscheinung verantwortlich zu machen ist, auf welche Ursachen sich schließlich der Verdacht zuspitzt. *)

Ich habe mich speziell bei der Erforschung der dunklen Krebs-ätiologie bemüht, die Beobachtungen über **Cancer à deux, Krebshäuser, Krebsstraßen, Krebsgegenden, endemischer Krebs, Eigentümlichkeiten der Krebsorte** usw. auf eine möglichst breite Basis zu stellen. Allmählich ist daraus ein umfangreiches Material geworden, nach der in- und ausländischen Richtung hin. Wer will nun da von einer singulären Beobachtung sprechen, die auch anders und zufällig zu deuten sei, wie will man dagegen einwerfen, daß kleine Orte sich nicht zur Statistik eignen, während der springende Punkt doch gerade darauf hinausläuft, wie sich Orte mit besserer Übersichtlichkeit zu andern Orten verhalten. Gerade die Punkte, worauf es dabei ankommt, sind doch in Großstädten meist dem nivellierenden Einfluß unterworfen, die in Betracht kommenden Faktoren haben sich dort zu sehr verwischt.

Schon heute ist völlig klar, daß das Karzinom auf der Erde **geographisch verschieden** auftritt. Man vergleiche meine Karte: Die geographische Ausbreitung des Krebses auf der Erde. Abgesehen von einzelnen Fällen ist der Krebs so gut wie unbekannt in den nordischen

*) Neue Gesichtspunkte brechen sich erfahrungsgemäß nur allmählich Bahn und doch ist es erfreulich zu sehen, wie schon hier und da von der geographisch-statistischen Methode Gebrauch gemacht wird. So hat man das Magengeschwür dieser Methode unterzogen; dabei zeigt sich, welche erheblichen Unterschiede nach der geographischen Verbreitung in den einzelnen Gegenden obwalten. — So auch auf dem Gebiete bei Ursachen der Säuglingssterblichkeit. Allgemein bei uns in Deutschland hoch, zirka 20 %, ist dieselbe in Barmen bedeutend weniger. Die statistische Erhebung in dieser Stadt hat ergeben, daß dort noch ein ganz hoher Prozentsatz der Mütter — selbst stillt. — Meine Methode ermöglicht, die lokalen Ursachen auszukunden und die lokalen Abweichungen mit einander in Vergleich zu stellen. — Neuerdings wird eine Enquete über Blinddarmentzündung in Berlin veranstaltet. Kein Zweifel, dieselbe wird schätzenswertes Material in betreff der Symptome, des Verlaufs, der zeitgemäßen Operationen, der besten Methode der Operation usw. zutage fördern. — Betreffs der Ätiologie und namentlich der behaupteten Zunahme wohl nicht. Denn um über diesen so wichtigen Punkt, die doch erst eine Prophylaxe ermöglicht, Aufklärung zu schaffen, muß man auch andere Städte und Gegenden hören und deren lokale individuelle Unterschiede in Betracht ziehen. Anlässlich des gleichzeitigen Vorkommens bei mehreren Familienmitgliedern lenkt sich mein Verdacht auf Bakterieninfektion durch rohes Gemüse. Auffallend ist das so seltene Vorkommen in Orientländern.

Gegenden und dem Äquator, dagegen in den mittleren Breiten zu Hause. In Borneo ist nach Robert Reyburn der Krebs fast unbekannt. Nimmt man als Kriterium den Mamma- und Uteruskrebs, so sind diese in den südlichen Ländern schon seltener und in den Tropen fast fehlend. Ebenso ist sichergestellt und durch hundertfältige Beobachtungen erhärtet, daß innerhalb der einzelnen Länder der Krebs geographisch ein differentes Verhalten zeigt. Wir haben Krebsbezirke, Krebsgegenden, Krebsstädte, Krebsdörfer, Krebsviertel, Krebsstraßen, Krebshäuser usw. Darüber ist gar kein Zweifel mehr, und diese Tatsachen lassen sich auch nicht umgehen oder als Zweideutung erklären. Es gibt Krebsdörfer und Nichtkrebsdörfer, wie Verrugadörfer und Nichtverrugadörfer. Immer und immer wieder kommen Beobachtungen praktischer Ärzte aus einzelnen Orten, daß Magenkrebs und Verdauungskrebs zweifellos gegen früher zunehmen. So betrug in einer Stadt von 32000 Einwohnern in einem Jahr unter 48 Fällen die Zahl der Magenkrebs 36. So bringt die verdienstvolle Arbeit von Hans Leyden: Ergänzungssammelforschung für das Deutsche Reich (Zeitschr. f. Krebsforschung V. Band 3. Heft) neuerdings eine Reihe von Belegen über endemisches und gehäuftes Vorkommen von Karzinom. So betrug, um nur einiges zu erwähnen, in einem Orte des Großherzogtums Baden die Krebssterblichkeit 7—9 Proz. aller Todesfälle, in einem Dorfe im Oberelsaß 8,6 Proz., in einem Dorfe des Donaukreises (Königreich Württemberg) 12,07 Proz., in einer Gemeinde der Provinz Brandenburg im Jahre 1902 ca. 50 Proz. der Gesamtsterblichkeit. Auch die Sammelforschung des Bayerischen Komitees für Krebsforschung über das Jahr 1905 bringt bemerkenswerte weitere Belege über Krebshäuser, gehäuftes und endemisches Vorkommen usw. „In der Gemeinde N. ist eine Straße, in welcher fast in jedem Hause Krebs vorgekommen ist.“ — „Seit dem Jahre 1893—1900 erkrankten in einer Gemeinde sämtliche Flurschützen an Magenkrebs: 1. Namens W., 2. ein Jahr darauf sein Kollege W., 3. drei Jahre später sein Kollege K., 4. weiter ein Jahr nachher der Flurschütz K.; keiner war mit dem andern verwandt.“ — Ich erinnere an die Publikation Stickers: Über endemisches Vorkommen in einem Orte bei Frankfurt a. M., wo in einer Gasse in einem Zeitraum von 80 Jahren sich immer und immer wieder Krebsfälle ereigneten. Er macht dabei die zutreffende Bemerkung: „Wenn in 80 Jahren 42 Personen sich denselben Unfall, etwa einen Knochenbruch, zuziehen, und von diesen 25 in einer einzigen Straße an 11 bestimmten Stellen, so wird man eine Erklärung für diesen an 11 Stellen 25mal sich wiederholenden Unfall nicht mit einem „Zufall“ oder „innerhalb der Grenzen der Wahrscheinlichkeitsannahme fallend“, geben können.

Mit gereiften Erfahrungen habe ich in den letzten Jahren noch einmal die einschlägigen Punkte in einem größeren Bezirk geprüft und meine früheren Beobachtungen und Ansichten bestätigt gefunden. Wenn Bardeleben, einem so erfahrenen Professor der Chirurgie in Greifswald, es auffällt, daß besonders aus einer bestimmten Gegend immer wieder Krebskranke kommen, in einer Zeit, wo noch niemand an Parasiten dachte, wenn die Finkelburgsche Statistik, die Maedersche Statistik und, ganz unabhängig davon, die Heimannsche Statistik über die Verbreitung des Karzinoms in Krankenhäusern, wenn das häufige Vorkommengerade von **Verdauungskrebsen** als ein auffallendes Ereignis den Ärzten des Bezirks ganz geläufig ist, namentlich denen, die aus anderen Gegenden dorthin verziehen, so halte ich dieselben übereinstimmenden Feststellungen für ein Faktum, mit dem man zu rechnen hat und nicht bloß — für einen Irrtum der Statistik oder für einen bloßen Zufall, mit welchen Einwürfen die Institutsforscher so leicht bei der Hand sind. Auch schafft man hier nichts mehr mit dem Einwurf: „unsichere Diagnosen“, denn hier pflegt seit Jahrzehnten jeder Schwerkranke sich noch einmal in die Poliklinik nach der Landesuniversität Greifswald zu wenden; die Diagnosen sind also von akademischen Professoren gestellt..

Als ein solcher Bezirk muß der Regierungsbezirk Str. gelten. Wie jeder Medizinalbeamte ist auch Denecke, welcher sich um die hiesige Krebsforschung sehr verdient gemacht hat, auf dieses gehäufte Karzinomvorkommen aufmerksam geworden. Er sagt in seiner Spezialstatistik des Krebses des an Mooren und Wasser reichen Regierungsbezirks: „Von vornherein liegt die Annahme nahe, daß in einem so ungünstigen, vielleicht am ungünstigsten in ganz Europa bevorzugten, abgeschlossenen Bezirk mit charakteristischen Eigentümlichkeiten der Lage, der Bodenbeschaffenheit usw. am ehesten der Ursache der Krebsentstehung und Verbreitung auf die Spur zu kommen ist“.

In dieser Gegend, die eine Orientierung leicht ermöglicht, haben umfassende, systematisch angelegte Untersuchungen mit dankenswertem Entgegenkommen der Ärzte auch eine Reihe neuer Gesichtspunkte ergeben. Das Charakteristische der sogenannten Krebsorte in Niederungen, die Lage an Flußläufen und Sümpfen und Mooren, auf schlecht drainiertem Untergrund, auf lehmigem, feuchtem, tonigem Boden, mit hohem Grundwasserstand und Häufung der Abwässer, wurde auch hier im Einklang mit ähnlichen Feststellungen in England, Frankreich, Spanien, Italien, Österreich, Schweden, Norwegen usw. auf Grund von kartographischen Aufzeichnungen an mehreren Orten bestätigt gefunden. Auch hier ergaben sich zahlreiche Beziehungen zwischen Wasser, feuchtem Boden und Krebs, so daß meine Wassertheorie, welche den

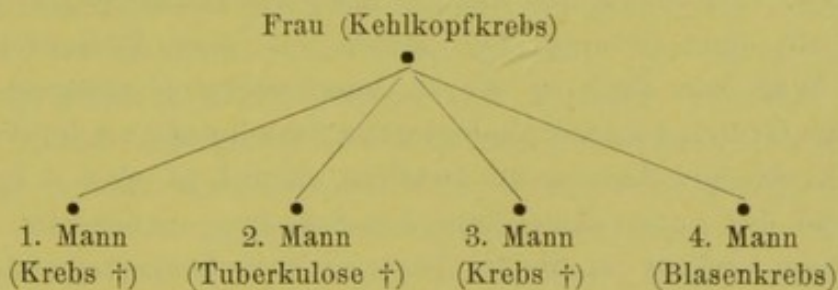
Krebserreger in stagnierendes Wasser, Humus- und feuchten Erdboden verlegt, eine wesentliche Stütze erfahren hat. Nicht den Boden und das Wasser etwa als solches mache ich verantwortlich, sondern die in diesen Medien supponierten Parasiten. Dieses Zusammentreffen kann nicht mehr geleugnet und nicht mehr erschüttert werden durch den Einwurf, daß in Großstädten eine solche Beziehung nicht statt hat. Ganz auffallend in diesen Gegenden ist das immer wiederkehrende Faktum der Häufigkeit des Magenkrebses und der Verdauungsorgane, das schon sowieso den Schluß nahelegt, daß die schädliche Noxe mit der Nahrung und dem Wasser in den Körper aufgenommen werde. *) Dazu kommt, daß unter den Berufsarten gerade die Berufe, vor allem die land- und forstwirtschaftlichen Arbeiter, Gerber, Schiffer, Fischer, Maurer, Zimmerleute, welche mit Wasser und Erde häufig in Kontakt kommen, vorzugsweise von Karzinom betroffen werden. Ich füge hier an, daß das häufige Befallenwerden gerade dieser Berufe auch anderweitig beobachtet worden ist, während Berufe, die wenig oder gar nicht damit in Berührung kommen, bei weitem seltener erkranken. Auffallend ist auch der Lippenkrebs bei Bauersleuten.

Auf zwei weitere Beobachtungen lege ich aber noch besonderes Gewicht, das sind die **zeitlichen Schwankungen** in dem Auftreten des Krebses an manchen Orten und das **Erkranken an Krebs zu gewissen Jahreszeiten**. Auch hier zeigte sich, daß an manchen krebsendemischen Plätzen die Zahl der Fälle in den einzelnen Jahren schwankt. Die von dem städtischen Ärzteverein unter sich eingeführte Anmeldepflicht der **Krebserkrankungen**, — einer ganz einzig dastehenden Tat — welche seit einer Reihe von Jahren vorliegen, sogar nach Monaten, haben tabellarische Übersichten ermöglicht, in denen die Jahresunterschiede klar hervortreten. Auch anderswo sind bereits eine größere Zahl von derartigen auffallenden Schwankungen in den einzelnen Jahrgängen bekannt geworden, und wenn Hansemann für die Gemeinde Barchfeld an der Werra das plötzliche Ansteigen im Jahre 1902 als einen Zufall bezeichnet, so hält er sich eben an die singuläre Beobachtung und ignoriert die Analoga. Spricht gerade dieses Vorkommnis, wie Kolb betont, nicht erst recht dafür, daß wir es beim Karzinom mit einer parasitären Krankheit zu tun haben und nicht mit einer natürlichen Veranlagung, welche sich doch kaum zeitlichen und örtlichen Schwankungen unterworfen denken läßt. Wir wissen, daß analog Typhusorte manches Jahr Typhus einzeln, manches Jahr in epidemischer Weise haben.

*) Nach der Ergänzungskrebssammelforschung macht der Magenkrebs in einer Stadt des Regierungsbezirks Schwaben mit 74 Verstorbenen eines Jahres 57,9 Proz. aller Krebsfälle aus.

Die während einer Reihe von Jahren aufgestellten Erkrankungen nach Monaten geordnet, ergaben die merkwürdige Beobachtung, daß ein Drittel der Meldungen auf die Monate September, Oktober und November fällt; das ist ein Analogon zu der von mir schon früher gemachten Beobachtung, daß Personen, die in der Sommerzeit noch kein Zeichen einer Krankheit darboten, kräftig, frisch und gesund waren, zur Herbstzeit zu kränkeln anfangen, im Winter offenbar Krebs darboten. Wenn sich dies auch anderswo bei genauer Beobachtung bestätigen sollte, so würde das ein Seitenstück sein zu anderen parasitären Krankheiten, die zu gewissen Jahreszeiten sich mit Vorliebe zeigen. Aktinomykose wird beobachtet, wie schon erwähnt, zum größten Teil der Fälle in den Sommermonaten, wo Gerste usw. bereits eine gewisse Größe erreicht haben und Menschen und Vieh mit den pilzbesetzten Grannen vielfach in Berührung kommen. Sarkosporidien findet man bei den Schweinen am häufigsten zur Herbstzeit. Würmer erscheinen bei den Kindern vorwiegend zur Herbstzeit, nachdem sie zur Sommerzeit am meisten Gelegenheit hatten, mit den rohen Nahrungsmitteln und Früchten die Eier aufzunehmen usw.

Eine genauere Analysierung mehrerer unter meinen Augen beobachteter Erkrankungen von **Cancer à deux** bestätigte meine schon früher geäußerte Ansicht, daß der Ehegattenkrebs sich besonders ereignet bei solchen Krebsformen, wo ein offener geschwüriger Krebs vorliegt, wo überhaupt Se- und Exkrete aus dem Körper in die Außenwelt gelangen und eine Möglichkeit zu Beschmutzung und Kontakt gesetzt ist (häufig bei Kehlkopfkrebs). In der Ergänzungssammlung von Hans Leyden werden 47 Fälle von krebskranken Ehegatten registriert, unter ihnen fünf Ehen, bei denen zwei Männer und ihre zwei Frauen krebsbefallen waren. Ein ganz eigenartiger Fall aus der Provinz Sachsen sei der Merkwürdigkeit halber hier skizzenhaft zum Abdruck gebracht:



Ist es nicht höchst merkwürdig, daß diese Frau immer Männer heiratete, die embryonal verlagerte Zellen hatten oder bei denen sich das Epithel ausschaltete?

Dem, welcher diese Doppelerkrankungen auf Konto der Wahrscheinlichkeitsrechnung setzt oder als Zufall erklärt, gilt die Frage: Gibt es bei gutartigen Tumoren Doppelerkrankungen? Gibt es ein Fibrom à deux, ein Lipom à deux usw.? Nein! Oder etwa ein Enchondrom à deux? Oder gibt es Polypenhäuser? Oder kann jemand einen Ort nennen, wo die Leute mit lauter Grützbeuteln auf dem Kopf herumlaufen oder wo lauter Kinder mit Naevi geboren werden, oder kennt jemand ein Land, wo im dunklen Rot die Teleangiectasien glühn? Oder eine Gegend, wo Teratome und Embryome endemisch sind? Hier markiert sich so recht der Unterschied. Da hat man es mit kongenitalen Anlagen zu tun. Da die Natur beim Aufbau des Fötus in ihrer Entfaltung und in ihrem Streben nach Variation hier und da entgleist, sind einige Zellen versprengt, sind an unrechter Stelle weitergewuchert oder im Latenzstadium geboren — im postembryonalen Leben proliferiert. Das sind Dinge, die überall auf der Erde sich ereignen, wo überhaupt Menschen geboren werden — aber regellos, nicht gehäuft, nicht endemisch. Und um ein paar wirklich konstitutionelle Krankheiten zu nennen, hat man jemals auffallend beobachtet Gicht à deux oder Fettsucht à deux? — kurz nach Erkrankung des einen Ehegatten.

Die Fälle von Cancer à deux, selbst à trois, sprechen vielmehr für Ansteckung von Mensch zu Mensch, um so mehr, als Ehrlich die Resistenz und Lebensfähigkeit von **Mäusetumorstückchen** erwiesen hat.

Ich gestehe offen, daß ich mich eine Zeitlang mit dem Gedanken trug, eine Gegenprobe mit dem **Sarkom** zu machen, auch dieses, wie das Karzinom der geographisch-statistischen Methode zu unterwerfen und eine Sarkom-Sammelforschung zu veranlassen, mit gereiften vervollkommneteren Erfahrungen. Behufs dessen hatte ich einen ähnlichen Fragebogen entworfen, wie er zur großen Krebsenquete entworfen worden war; mit Fragen unter anderm über Sarkom à deux, gehäuftes Vorkommen, Erbllichkeit usw. Es dominierte damals noch die histologische Vorstellung, ich war auf dem Gebiete der beiden malignen Tumorarten ein — Dualist. War man doch in diesen Anschauungen erzogen und hatte auch keinen Grund, vom morphologischen Standpunkt an der Verschiedenheit von Krebs und Sarkom zu zweifeln, dazu kam, daß ja der klinische Verlauf und das ganze Auftreten des Sarkoms mancherlei Differenzen darbot: Beim Sarkom ist die Kachexie nicht so hervortretend, es wächst mehr abgekapselt, bricht seltener auf, durchwächst mehr die Venen, exstirpiert sind die Rezidive mehr regionär, es hat andere Prädispositionssitze und — befällt mehr das jugendliche Alter usw. An diesem Dogma war anscheinend kaum mehr zu rütteln. Aber je mehr ich mich in

die Onkologie vertiefte, in das Gebaren der malignen Tumoren ein-
drang und Vergleiche mit den gutartigen Neoplasmen anstellte, desto
schwankender wurde ich in der Ansicht, daß Sarkom und Karzinom
ihrem Wesennachetwas Grundverschiedenes repräsentieren sollten. Sprach
man doch schon von einem Carzinoma sarcomatodes, war doch beobachtet,
daß diese zuweilen reine Sarkometastasen machten, waren doch in
der Literatur mehrfach Fälle beschrieben, wo nach operierten Karzinomen
Sarkomrezidive folgten, waren doch Geschwülste beschrieben, deren
mikroskopische Struktur verwischt war, alles das mußte stutzig machen.
Es gelang mir nicht, ein Doppelsarkom bei Ehegatten in der Literatur
festzustellen oder Sarkomhäuser aufzufinden. Wenn auch hier und da
von einem häufigeren Auftreten des Sarkoms gegenüber dem Karzinom
berichtet wird, so sind doch Orte, Dörfer, Straßen, wie endemische Sarkome
nicht sicher bekannt. Auch sichere Fälle von familiärem Sarkom
haben sich nicht ergeben. Wenigstens lassen sich solche Skizzen wie man
sie von Krebsfamilien mehrfach beschrieben hat, nicht aufstellen. Dagegen
sind in der Literatur manche Fälle bekannt, wo in Familien, in denen
Krebserkrankungen häufig sich ereigneten, plötzlich bei einem Mitgliede
ein Sarkom sich einstellte. Ich selbst habe in einer Familie, wo drei
Schwestern an Karzinom eingingen, bei einer jüngeren Verwandten
ein letal endendes Sarkom am Finger beobachtet. Unter der Hand
erwachten in mir Entdifferenzierungsideen; das Sarkom verlor in meiner
Beurteilung an Selbständigkeit. Dazu kamen die Mitteilungen Ehrlichs
über den Übergang von Karzinom zu Sarkom bei Transplantation von
Mäusekarzinomen. Es handelte sich um drei Fälle, wo durch sarkoma-
töse Entartung des Stromas zuerst Mischgeschwülste sich entwickelten,
welche dann bei den späteren Übertragungen unter völliger Verdrängung
der Krebszellen allmählich in reines Sarkom sich umwandelten. Die
Sarkomentwicklung setzte einmal in der 68., einmal in der 30. bis
40. und einmal in der 10. Generation ein, nachdem zuvor stets nur
die Entwicklung von Geschwülsten mit rein krebsigem Charakter kon-
statiert werden konnte. Der Ausgangstumor war kein Misch tumor,
wie Schlangenhäuser es als wahrscheinlich ansah. Weiter ließen sich
dann mit diesem erhaltenen Sarkom diese Tumoren auf andere Mäuse
übertragen. Auch Loeb beobachtete diesen Übergang, aber schon
nach der ersten Übertragung, bei einem Drüsentumor der Submaxillaris
einer japanischen Maus. Wir müssen in diesen Fällen annehmen, daß
die Transplantation des epithelialen Tumors die Ursache der Sarkom-
entwicklung war. Es liegt hier nahe, an eine Identität des verur-
sachenden Erregers zu denken. Der gemeinschaftliche Ursprung (in
ätiologischer Hinsicht) der Karzinome und Sarkome, sagt Loeb, wurde

in meinem Falle noch wahrscheinlicher gemacht, daß Karzinome und Sarkome im Laufe der Übertragungen ganz derselben, sehr charakteristischen Wachstumskurve folgten.

Bei den angestellten Immunisierungsversuchen seitens Ehrlichs und Apolants trat ferner das auffallende Resultat hervor, daß sowohl eine Karzinom- wie eine Sarkomimpfung gegen alle Karzinom- und Sarkomtumoren schützte.

Dazu kommen die Versuche Lewins. Er transplantierte bei Hunden ein menschliches Ovarialkarzinom und erzielte dadurch multiple, weiter verimpfbare Tumoren von sarkomartigem Charakter. Dazu kommt ferner ein von Ehrlich mitgeteilter merkwürdiger klinischer Fall, wo nach der ersten Operation bei einem rasch gewachsenen Schilddrüsentumor die mikroskopische Untersuchung ein suspektes Adenom ergab. Bei der zweiten bald wegen eines Rezidivs vorgenommenen Operation wurde ein Neoplasma konstatiert, das neben adenomatösen Partien deutliche und unzweifelhafte Zeichen einer karzinomatösen Degeneration erkennen ließ, dabei aber zugleich eine Veränderung des Stromas aufwies, das sich nur im Sinne einer sarkomatösen Entartung deuten ließ. Schnell kam ein neues Rezidiv und zugleich stellten sich Metastasen in benachbarten Organen ein. Bei der Sektion fand sich ein kindskopfgroßer Tumor am Halse und zahlreiche Metastasen an der Lunge, Leber, den Nieren und im Gehirn. Sämtliche bei der Sektion gefundenen Tumoren erwiesen sich als Sarkome, nirgends konnten karzinomatöse oder adenomatöse Stellen nachgewiesen werden. Rechnet man ferner zu diesen histologischen Momenten die Tatsache, daß sowohl in Karzinomen wie Sarkomen ganz ähnliche Zellinklusa sich zeigen, daß die vorher erwähnten Corpora flavo-fusca und amöboide Gebilde bei der Mazeration und der künstlichen Fortzüchtung in beiden Tumorarten in ähnlichen Formen auftreten, so kann man sich der Annahme nicht mehr verschließen, daß beide Geschwulstarten histologisch zwar verschieden sind, ätiologisch aber durch eine Ursache hervorgerufen werden. Die Verschiedenheiten, die wir beobachten, werden nur durch das Milieu hervorgerufen, in das der Parasit gerät. Ich wurde — Monist und wage an dem landläufigen Dualismus zu rütteln. In welche Widersprüche versetzt sich auch der, welcher als Anhänger der traumatischen Theorie glaubt, daß durch dasselbe Trauma einmal ein Sarkom und einmal ein Karzinom entstände. Ist es nicht viel natürlicher sich vorzustellen, daß ein und dasselbe Trauma einmal ein Sarkom und ein andermal ein Karzinom auslöst, als Gelegenheitsursache, je nachdem an der getroffenen Stelle der Erreger im Bindegewebe oder in der Epithelzelle seinen Sitz zur weiteren Entwicklung aufgeschlagen hat.

Ja, wenn jemand die heutzutage immer mehr auseinandergehenden histologischen Benennungen prüft, wenn jemand neuerdings den Streit über die Basalzellenkrebsse usw. verfolgt, muß er nicht fast die Empfindung haben, daß die Nomenklatur der Tumoren in eine morphologische Künstelei zu degenerieren droht.

Es ist recht bezeichnend für den heutigen Stand der Onkologie, daß Hansemann, der anerkannte Meister der histologischen Diagnostik der Geschwülste, der wohl von allen pathologischen Anatomen in die Morphologie der malignen Tumorzelle am tiefsten eingedrungen ist, an einer Stelle sagt: Wenn nun schon der Begriff der Karzinome in bezug auf das Wesen der Geschwülste kein gesicherter ist, so gilt das auch ganz besonders von den Sarkomen. Ich habe wiederholt auseinandergesetzt, daß die Namen Karzinom und Sarkom für uns durchaus keinerlei andere Bedeutung haben als eine konventionelle und würde ohne weiteres dem zustimmen, wenn jemand vom ätiologischen Standpunkt aus oder vom histologischen eine andere Nomenklatur und Einteilung einzuführen imstande wäre.

Es wird dahin kommen und wenn auch zunächst die monistische Gemeinde nur klein sein wird, — inveterierte Vorurteile sind schwerer zu extirpieren als Karzinome — ich hoffe zuversichtlich, daß sie sich allmählich vergrößern wird.

Ich resumiere schließlich meine Ansicht über das **Wesen des Krebses** folgendermaßen:

Die krebsige Neubildung stellt eine zelluläre Proliferation dar, die entweder zugleich epithelial- und bindegewebig-vaskulär (Karzinom) oder nur bindegewebig-vaskulär ist (Sarkom), einen krankhaften, zweck-, funktions- und abschlußlosen, an und für sich fieberlosen Prozeß. Ihr eigentliches Wesen ist die dauernd schrankenlose Wucherung, die von einer lokalen Stelle ausgeht. Sie wird verursacht durch einen gemeinsamen Parasiten, der den Wucherungsreiz setzt. Das morphologisch Formbestimmende gibt das Milieu ab, in dem zunächst der Parasit sich festsetzt, daher die Verschiedenartigkeit der Zellwucherung, je nachdem er anfangs in eine Epithel-, Bindegewebs- oder Endothelzelle eindringt. Es ist nicht ausgeschlossen, daß dieser Parasit Varietäten besitzt, ähnlich dem Malariaparasiten und daß auch diesen ein Anteil an der Mannigfaltigkeit der malignen Wucherung zukommt. Namentlich mag das bei*) den Pigmentneoplasmen der Fall sein (Xanthomen, Chloromen,

*) Wolff hat nachgewiesen, daß das Melanin im Melanosarkom sich wesentlich unterscheidet von dem sonst im Körper vorkommenden Melanin. — Damit bestreite ich nicht, daß von den in Naevi oder in der Choroidea entstandenen Primärtumoren auch die abstammenden Tochterzellen pigmenthaltig sein können.

Melanosarkomen). Dies festzustellen muß weiterer Forschung vorbehalten bleiben. Gibt es doch auch unter den Chytridiaceen pigmentbildende Arten. Die Art der Wucherung weicht von der entzündlich hyperplastischen, durch bakterielle Erreger gesetzten chronischen Wucherung der Granulationsgeschwülste durchaus ab. Hier haben wir eine entzündliche Proliferation des Bindegewebes, ein indifferentes Gewebe vor uns. Beim karzinomatösen und sarkomatösen Prozeß gerät in erster Linie die vom Parasiten befallene Zelle in Wucherung mit Erhaltung des wesentlichen Charakters der Zellen. Der Parasit ist Zellschmarotzer. Er schafft sich zu seiner Existenz junge Zellen, dadurch, daß er sie zur Wucherung reizt. Hier handelt es sich zunächst nur um eine Zellproliferation, um einen fieberlosen Zustand. Aber die Zellsäfte allein reichen nicht aus zu seiner Ernährung. Die Neubildungszellen üben einen chemotaktischen Reiz aus auf das umgebende Bindegewebe, dasselbe zur Wucherung und Vaskularisation zwingend. Das Bindegewebe wird angelockt, es tritt gleichsam in ein tributäres Verhältnis. Dadurch wird dem Fremdling seine weitere Existenz ermöglicht. Alles das, was man von der Bedeutung des Tumors als einer Schutzvorrichtung gesprochen hat, ist irrig. Er schädigt in erster Linie durch Nahrungsentziehung. Es wäre auch widersinnig, wenn man annähme, daß der Körper dem Eindringling noch zu Hilfe kommen wollte, durch das Hineinsenden von Bindegewebe und Gefäßen. Die Adern ziehen von der Peripherie nach dem Zentrum der Geschwulst. Das wäre eine Unterstützung, ein Entgegenkommen dem Feinde gegenüber und stünde doch ganz im Widerspruch mit unseren modernen und geläuterten Anschauungen, welche dahin gehen, daß unser Körper sich der Schädigungen zu erwehren sucht. Nein — der Parasit tritt aktiv, autonom auf, die Wucherung und Vaskularisation, welche letztere ja innerhalb der Geschwülste nach Ribbert atypisch und an der Grenze nach Goldmann sehr stark ist, erzwingt er sich. Dies gilt auch für die Metastasen, um dies hier vorweg zu nehmen. Man hat die Frage erörtert, ob bei der Verschleppung der Geschwulstzellen Bindegewebe mittransportiert wird. Dies geschieht nicht. Am Ort der neuen Ansiedlung schafft sich der intrazelluläre Parasit zunächst neue Zellen, neue Nährzellen, aus sich heraus und erzwingt sich hier, daß das lokale Bindegewebe in diese hineinwächst, es zur Wucherung und Vaskularisation anregend.

In der Geschichte der Krebsforschung darf es nicht wundernehmen, daß anscheinend unerschütterliche Annahmen, wie die der **Abstammung der Geschwulstzellen**, auch wieder einmal in Zweifel gezogen werden. Erklärlich ist dies durch das Dunkel der Krebsätiologie und das Übergewicht der zellularen Anschauung.

Von der Voraussetzung einer ektogenen Ursache ausgehend, hat **Kelling** die Hypothese aufgestellt, daß von außen eingedrungene Epithelzellen von Hühner-, Schweineembryonen usw. den Grund zur Krebswucherung abgeben. Gestützt auf experimentelle und biochemische Untersuchungen ist er lebhaft für diese Krebsentstehung eingetreten; die wissenschaftliche Welt lehnt sie ab, Kelling kämpft neuerdings in der Wiener Klinischen Wochenschrift energisch für seine Hypothese und führt immer neue Gesichtspunkte und neue Gründe ins Feld, um dieselben plausibel zu machen. Von vornherein steht seine Theorie jedoch in Widerspruch mit den zahlreichen nach dieser Richtung unternommenen Implantationen und Experimenten. Die erzielten Tumoren sind keine typischen Karzinome. Von einer dauernd schrankenlosen Neubildung ist keine Rede. Die Kellingsche Hypothese verfällt schnell der Nekrose. Was bedarf es vieler Worte zur Widerlegung. Für die Abstammung der Geschwulstzellen von den Körperzellen spricht von vornherein unter anderem der Umstand, daß die Krebszellen so häufig die Funktion der normalen Epithel- und Drüsenzellen beibehalten. Metastasen von Leberkrebszellen produzieren Gallenfarbstoff, von Schilddrüsenkrebs Colloid usw. Es genüge auch hier ein Seitenblick auf die Botanik. Meint Kelling, daß die so zahlreichen Wucherungen an Bäumen und Pflanzen auch von anderen pflanzlichen Zellen abstammen, einen ektogenen Ursprung haben. Die Wucherungszellen, wie z. B. bei den Gallen, sind morphologisch und chemisch anders — ich erinnere an die Galläpfel —, aber das verursacht der jeweilige Parasit des Tumors. Kurz — ich bin wie Ribbert der Ansicht, daß die Abstammung der Geschwulstzellen vom Muttergewebe des Organismus als eines der bestgesichertsten Fundamente der pathologischen Anatomie ist. Die Krebszelle ist sicher eine veränderte Körperzelle.

Es kann nach Analogie bei Pflanzen keinem Zweifel unterliegen, daß durch Eindringen eines Parasiten in eine Körperzelle eine Zellwucherung sich auslösen kann und so eine Krebswucherung möglich ist. Dasselbe kann nach Petersens Untersuchungen **unizentrisch** und **multizentrisch** sein. Nehmen wir an, daß ein Parasit der von mir bezeichneten Art in eine Zelle eindringt, sich dort vergrößert, zum Sporangium heranwächst, zerfällt, ausschwärmt, so ist nicht ausgeschlossen, daß im ersten Stadium Schwärmer auch in die unmittelbar angrenzenden Lymphräume gelangen, wo sie ebenfalls sich ansiedeln und einen Herd bilden. Immer aber wuchert der Herd aus sich heraus. Es können auch mehrere dicht zusammenliegende Herde zusammenwachsen. Es ist Ribberts außerordentliches Verdienst, hier Klarheit

geschafft zu haben. Stellte man sich vor Ribbert die Sache so vor, daß ein bestehender Herd durch Intussusception, daneben aber auch durch Apposition d. h. durch krebsige Entartung benachbarter Zellen wachse, so hat Ribbert gezeigt, daß das Wachstum nur aus sich heraus geschieht, durch Vermehrung der den Tumor zusammensetzenden Zellen; es beteiligen sich am Wachstum nicht die Zellen anderer Organe, sondern stets nur Zellen, die von dem ursprünglichen Herd ausgehen. Es ist dies ein fundamentaler Unterschied zwischen entzündlichen Granulationsgeschwülsten und echten Blastomen; entzündliche Neubildungen wie Aktinomykose usw. bestehen aus Granulationsgewebe und vergrößern sich durch Wucherung angrenzender Teile, wahre Neoplasmen dagegen bauen sich aus wohlcharakterisierten Geweben auf und wachsen nur aus sich heraus.

Ich füge hier ein, daß auch die Sarkosporidientumoren, welche früher öfters von L. Pfeiffer zur Vergleichung herangezogen wurden, sich absolut unterscheiden von dem Wesen einer Krebswucherung: Es sind sozusagen mehr mit Stützgerüst versehene Kolonien von Parasiten, welche abgekapselt sind. Auch Hefetumoren haben nichts gemein mit der typischen Krebswucherung. Sie repräsentieren Hefekolonien mit mehr oder weniger starker Beteiligung des Bindegewebes.

Wie steht es weiter mit den **Eingangspforten** des Parasiten? In antiparasitärem Sinne hat man entgegengehalten (Marchand), daß die parasitäre Entstehung höchstens in solchen Fällen verständlich wäre, wo eine Infektion durch die Kommunikation eines Organs mit der Körperfläche stattgefunden haben könnte, wie z. B. bei der Mamma, an den Schleimhäuten. Der Annahme aber einer Infektion auf dem Blutwege stelle sich das Bedenken entgegen, daß die fraglichen Keime nur in einer kleinen verirrtten Zellgruppe sich lokalisieren sollten. Ribbert wirft ein, ein Parasit müßte bei embryonalen Verlagerungen die Kapsel durchbrechen usw. Derartige Bedenken sind irrelevant. Was von Bakterien gilt, daß sie auf der äußeren Haut, den Schleimhäuten sich ansiedeln können, daß sie ohne an der Stelle des Eindringens sich festzusetzen, in den Blutstrom gelangen und so nach den verschiedensten Organen des Körpers gelangen können, dies gilt in besonderem Maße von unserer Klasse der Parasiten. Ihnen kommt die Aktivität des Einbohrens im Schwärmerzustande zu. Der Krebserreger kann auf der äußeren Haut und den Schleimhäuten sich festsetzen und sein lokales deletäres Handwerk beginnen, oder er kann ebenso in den Darmkanal gelangen, die Wände durchbohren und auf hämatogenem Wege hierhin und dorthin verschleppt werden. Dieser Intestinalweg ist bisher nicht genügend in Erwägung gezogen worden.

Höchstwahrscheinlich ist das aber nicht nur ein mechanisches Verschleppen, sondern der im Blute kreisende Parasit sucht sich seinen Prädilektionssitz auf; denn von Natur ist er epithelophil, er bevorzugt seine Lieblingsorgane. Zu der Mamma scheint er sich am meisten hingezogen zu fühlen, zu ihr ist sein liebster Gang. Andere Organe wie die Lungen wählt er seltener zur Primäransiedelung. Dieses Bevorzugen mancher Gewebe und Organe ist uns von der Bakteriologie her eine ganz gewöhnliche Erscheinung. Vollends ist uns das bei den Fragen der akuten Exantheme allbekannt, bei diesen ist dieser Körperteil, bei jenen ein anderer Körperteil der Lieblingsschauplatz der Ansiedelung. Das Eindringen auf der äußeren Haut und den Schleimhäuten kann in intaktem Zustande geschehen. Wir wissen, daß die Erreger des *Molluscum contagiosum* nach Juliusbergers Versuchen durch bloßes Einreiben auf der Haut eine Infektion verursachen können, bei der Taubenpocke haftet das Virus beim Eindringen in die unversehrte Schleimhaut des Augenlids usw. In der Botanik sehen wir diese Klasse von Parasiten sozusagen in die heile Epidermis eindringen. Wie in aller Welt will sich denn jemand die Genese der Miescherschläuche in den quergestreiften Muskelzellen erklären? Logisch ist das doch gar nicht anders denkbar als auf hämatogenem Wege. Die Parasiten im Schwärmerzustand durchbohren die Schleimhäute, geraten in den Blutstrom und werden in die Muskeln geschwemmt. Aber sie können doch nur bis in die kleinsten Kapillaren geschwemmt werden, von dort aus muß ein aktives Vordringen in die Muskelzellen erfolgen, wo sie dann wachsen, sich vermehren usw. Aber warum gerade in den Muskeln? Dieses Phänomen würde uns ganz unverständlich sein, wenn uns nicht die neuere Erkenntnis zu Hilfe käme, daß hierbei chemotaktische Reize mit im Spiele sind. Wenn wir von epithelophil, histophil, muskulophil, neurophil reden, — so liegen in Wirklichkeit chemische Attraktionen zugrunde. Das macht uns die Prädilektionssitze der einzelnen Parasiten verständlich. So sucht, um aus der Parasitologie einige Beispiele anzuführen, die Trichine ihre Lieblingsmuskeln auf, *Sclerostomum bidentatum* Equi cab. die Arteria mesenterica sup., so wandern die Oestruslarven im Schlundkopf sich einbohrend bis zur Unterhaut der Regio dorsalis usw. Bei der Äsche sehen wir das Neurilemm befallen (*Polynuritis parasitica*); wir kennen einen *Myxobolus chondrophagus*. *Nosema lophii piscatorii* sucht die Ganglienzellen auf und verursacht Geschwülste. Kurz, ein jeder Parasit, er sei auch wer er sei, in der Pflanzen- und Tierwelt, hat seine bestimmten Lieblingssitze. Es gibt zum Teil ganz wunderbare Anpassungen und nicht bloß an bestimmte

Organe, sondern auch an bestimmte Gewebsarten. Ein sonderbarer Parasit müßte es sein, der den Krebsprozeß zustande bringen kann, hat man gesagt, ein bisher nicht beobachtetes Verhältnis zwischen Zelle und Parasit müßte vorliegen, eine bisher nicht bekannte **Symbiose**. Eine solche Art der Symbiose aber kennt die Botanik. Dort liegen die Analoga, besonders bei den tumorbildenden Parasiten. Freilich, nur der medizinische Phytopathologe kann sie klarstellen, wie uns ja die parasitären Pflanzenkrankheiten in dieser Hinsicht die besten Fingerzeige geben. Wenn vor der Entdeckung des Radium gefragt worden wäre, ob ein solches Element möglich wäre, so würde jemand nach den landläufigen Anschauungen des Gesetzes von der Erhaltung der Kraft, der Konstanz der Elemente usw. gesagt haben, ein Element mit solchen Eigenschaften sei nicht vorstellbar. Und so meine ich auch, daß ein so ungewöhnlicher Prozeß, wie der der Krebswucherung, nicht deshalb als aparasitär zu verwerfen ist, weil uns in der Pathologie ein solches parasitäres Verhältnis, wie wir es beim Karzinom sehen, sonst nicht vorkommt. Wenn Ribbert erklärt: Parasiten können die Zellen nur schädigen, niemals zu verstärkten Wucherungen bringen, so werden die Vorgänge in der Botanik sofort eines Besseren belehren.

In Betracht kommen hier die Reaktionen der Wirtspflanze oder der befallenen Zelle auf den Angriff des Parasiten, die Wirkungen parasitierender Pilze auf das Leben der Wirte wie Absterben von Nährzellen und Organen, Erhaltung von Nährpflanzen und des Nährgewebes, ferner die Wirkung auf die Gestalt der Pflanze, wie z. B. Deformation, Verkümmern, Hypertrophie, Atrophie, Wucherungen und Entstehung von Neubildungen, destruierende Wirkung auf die Zellwand, den Zellinhalt, den anatomischen Bau der Nährpflanze, ferner Wirkungen des Substrates auf die Entwicklung des Parasiten usw. Besonders interessiert hier das Kapitel der Symbiose*), des Mutualismus und Nutricismus. Der Begriff der **Symbiose** bedarf einer näheren Auseinandersetzung. Dieser Ausdruck wurde zuerst von de Bary in die Wissenschaft eingeführt. Im allgemeinen umfaßt er sämtliche Erscheinungen, wo irgendwie ein Zusammenleben oder ein planmäßiges Ineingreifen der Lebenstätigkeiten **ungleichnamiger** Organismen zu beobachten ist. Mutualismus liegt vor, wenn Parasit und Wirtspflanze sich

*) Es erweist sich immer mehr, daß die Symbiose vielgestaltig und in der Natur sehr verbreitet ist. Immer neue derartige Erscheinungen werden bekannt zwischen Tieren und Algen, Amöben und Bakterien, zwischen Pflanzen und Bakterien, zwischen Pflanzen und Pilzen, zwischen Phanerogamen, zwischen Pilzen und Ameisen usw.

gegenseitig Vorteile bringen, wenn sie gegenseitig zu ihrer Ernährung beitragen, so z. B. bei den Flechten, wo sich Pilzhypen und Algenzellen vereinigen und die Lebensweise dieser Art gegenseitiger Ernährung angepaßt ist. Bei dem Nutricismus dient der Pilz zur Ernährung seines Wirtes. Hierher gehören die interessanten Erscheinungen der Mycorrhiza und Mycodomatien der Erlen und Leguminosen. Wenn es sich um eine Symbiose zwischen Wurzeln und Pilzen handelt, nennt man die vereinigten Symbionten: Pilzwurzel, Mycorrhiza, wo aber an den Wurzeln infolge der Symbiose mit Pilzen oder Bakterien Neubildungen auftreten, nennt man sie Pilzkammern: Mycodomatien.

Viel häufiger kommt es aber bei der parasitären Symbiose vor, daß der Parasit als ein einseitiger Störenfried, als ein Schädiger auftritt. Er ruft lokale Zellvergrößerungen und Zellvermehrungen hervor, infolgedessen der befallene Pflanzenteil sich oft sehr vergrößert und auch in seiner Gestalt Veränderungen erleidet. Der locus laesus erfährt eine gesteigerte Ernährung; der Ort des Verbrauchs lockt gleichsam die notwendigen Substanzen an. Die destruierenden Wirkungen auf den Wirt äußern sich entweder darin, daß nur der Inhalt der Zellen zerstört wird oder es wird außer dem Inhalt auch die Membran angegriffen. Dabei werden vielfach Zellkern, Plasma, Stärke, Fett, Farbstoffe usw. mehr oder weniger zersetzt. Die plasmatischen Teile werden vielfach in Fett umgewandelt (fettige Degeneration), Inhalt und Membran werden chemisch verändert usw. Die chemischen Umänderungen sind bedingt seitens des Parasiten durch Abscheidung von zellulose-, eiweiß-, stärke-, fett- usw. lösenden und spaltenden Fermenten. Zu den Zellinhalt verändernden Parasiten gehört auch die Klasse der Chytridiaceen. Auch bei ihnen beobachten wir Fermentwirkungen auf Zellen. Gewisse Chytridiaceen, die auf Euglenen schmarotzen, z. B. *Polyphagus Euglenae* Nov., bringen die in den Wirten befindlichen Paramylumkörner in Lösung. Aber unter den Chytridiaceen gibt es wiederum auch ganz harmlose Arten, die symbiotisch in einer Zelle wohnen, ohne weitere Veränderungen hervorzurufen. Manche erzeugen nur Hypertrophie der befallenen Zelle, andere reizen zur Wucherung der Nachbarzellen, bilden dann einen Ringwall (Warze, Galle), andere rufen Farbstoffe hervor. Bei *Synchytrium Succisae* stellen die warzigen Anschwellungen gelbe Punkte dar; wieder andere richten in geringer Ausbreitung anfangs keinen Schaden an, bewirken aber später Formveränderungen, wie *Synchytrium Taraxaci officinal.* de Bary, welches bei massenhafterem Befallen die Blätter vollständig deformiert und verkrüppelt.

Wir haben hier also nichtschädliche und schädliche Symbiose sowie ferner anfangs harmlose später deletär werdende Symbiose.

Zum Vergleich für ein **symbiotisches Verhältnis zwischen Gewebszellen und einem intrazellulären Parasiten** läßt sich die schon so oft erwähnte Wucherung der Kohlhernie heranziehen. Nachdem derselbe eingedrungen, verhält sich die Zelle in der ersten Zeit ziemlich indifferent; der Zellkern bewahrt seine normalen Eigenschaften, kann sich mitotisch teilen. Als eine Reizwirkung des intrazellulären Parasiten muß man es auffassen, daß er die befallene Zelle zu einer Proliferation anregt. Daher die Gruppenbildung von Krankheitsherden. Man kann die jung gewucherten Zellen der Umgebung nicht anders auffassen als Nährzellen, in die die jungen Parasiten nach Belieben eindringen. Eigentümlich ist auch hierbei, daß durchaus nicht alle Zellen von ihm besetzt werden. Die wesentlichsten Funktionen der Zelle bleiben anfangs ungestört. Die Bildung der Stärke geht nach wie vor vor sich usw. Dann vergrößert sich die befallene Zelle allmählich, das Protoplasma nimmt zu, wird schaumig, auch die Stärke nimmt zu. Die darin lebende Amöbe ernährt sich von den in dem Zellsaft gelösten Stoffen. Die mit der Vermehrung der Amöben Hand in Hand gehende Hypertrophie der Nährzelle und das anomale Wachstum derselben erreichen aber schließlich einen gewissen Punkt, wo das symbiotische Verhältnis der Zelle und des Pilzes aufhört und die Vitalität des Protoplasmas gehemmt wird. Die Insassen können von nun an nur auf Kosten der in der Zelle vorhandenen Stoffe sich ernähren; man bemerkt eine Abnahme der Menge des Protoplasmas und der Menge der Stärkekörner, es tritt eine Erschöpfung der Nährzellen ein. Dabei verändert sich auch der Kern; er vergrößert sich, es treten zahlreiche Körnchen auf, die Chromatinsubstanz geht verloren, er degeneriert zu einem leeren gefalteten Schlauch. Die darin befindlichen Amöben gewinnen die Oberhand, fließen zu einem Plasmodium zusammen, und schließlich kommt es zu einem Sporensorus. An diesem so instruktiven Beispiel eines Pflanzentumors kann man mit Deutlichkeit den Zyklus des Parasiten bis zur Sporenbildung verfolgen. Bemerkenswert ist hierbei auch, daß unter der Zunahme der Wucherungen durch die Entziehung des Nährmaterials und durch die chemischen Alterationen die ganze Pflanze leidet; sie bleibt zurück, kränkelt, es bildet sich kein Kohlkopf aus. Obwohl der Parasit anderer Art ist, stelle ich mir in ähnlicher Weise vor das Verhältnis bei der Symbiose zwischen Krebsparasit und der Körperzelle. Eingedrungen in die Zelle, entfaltet er nicht sofort seine deletären Eigenschaften. Er ernährt sich von dem Inhalt derselben, akkommodiert sich — ad hoc — an die befallenen Zellen und an die neuen Existenzbedingungen, durch Abscheidung eines Ferments macht er sich das Zelleiweiß brauchbar, er wuchert dann, sporuliert, schafft sich durch

Reiz neue junge Zellen zur Ernährung, in denen er die ihm zusagenden Stoffe vorfindet, sozusagen Nährzellgewebe.

Dieses geschieht in langsamer Proliferation. Der Prozeß bleibt lokal, und in diesem Anfangsstadium ist die kleine Herdwucherung eine mehr unschuldige harmlose Symbiose. Die Reaktion seitens des Körpers ist nur eine geringe. Keine Entzündungssymptome, keine Allgemeinerkrankung, kein Fieber! Nur einzelne Leukozyten, Mast- und Riesenzellen erscheinen in der Nähe auf der Bildfläche, ein Zeichen, daß etwas Fremdartiges im Körper vor sich geht. Trotz dieses scheinbar harmlosen primären Verhaltens ist die vom Parasiten befallene Zelle eine alterierte Zelle, die sich im Stadium der Hypernutrition und Proliferation befindet. Der ganze Vorgang verläuft zuerst fast symptomlos. Das benachbarte Gewebe nimmt zunächst an dem Prozeß nicht teil. Dies kann sich eine Zeitlang hinziehen, und nichts Auffälliges verrät im Körper, welche Gefahr demselben bevorsteht (Inkubationsstadium). Das stimmt überein mit der Erfahrung, daß Sporozoen in Zellen längere Zeit als unschuldige Kommensalisten leben können. Ihre pathogene Wirkung beginnt, wenn unter besonderen Umständen die Vermehrung eine akute, übermäßige wird. Ähnlich beim Karzinom. Auf einmal, durch irgendeinen Vorgang, durch hyperämische oder entzündliche, mechanische, chemische Reizung usw., durch Berührung mit dem Lymph-, Blutstrom, vaskularisierten Gewebe, tritt eine Änderung im Verhalten auf, das Wachstum des Tumors nimmt ein lebhafteres Tempo an. Das schnellere Wachstum ändert auch den Charakter der Geschwulst, schnellere Teilung der Geschwulstzellen und Proliferation des Bindegewebes mit Gefäßsprossung setzt ein. Die Krebszelle und der Parasit werden autonom — und Arm in Arm mit ihr fordert der Parasit nunmehr die Körpergewebe in die Schranken.

Ein derartiges Verhältnis der Symbiose dürfte ein Pendant haben in dem Verhältnis eines Assistenten zu seinem Professor. Zuerst ein harmloses Verhältnis. Ersterer ernährt sich von seinen Ideen und reift langsam heran, bis auf einmal groß geworden, die Herrenmoral in ihn fährt. Eine fremde Idee ist in ihn gefahren, er zeigt auf einmal ein ganz abweichendes Verhalten, — er gewinnt an Selbständigkeit, er metastatisiert sich.

Von jeher hat man bei der Krebskrankheit von einer **Disposition** gesprochen. Darüber kann kein Zweifel existieren, daß nicht jeder Mensch zum Karzinom disponiert ist. Auch manche Rassen zeigen keine oder nur geringe Neigung dazu. Wir sehen, daß die Wirbellosen überhaupt nicht dafür inklinieren. Wie bei anderen Infektionskrank-

heiten muß man auch hier eine natürliche und eine erworbene Disposition unterscheiden.

Worin die Immunität und die natürliche Disposition besteht, wissen wir zurzeit nicht; nur die empirische Tatsache ist bekannt, daß in manchen Familien der Krebs häufiger vorkommt; man spricht dann von einer familiären Disposition. Ob hierbei besondere anatomische Verhältnisse hinsichtlich der Gewebe und Zellen, leichtere Vulnerabilität der Schleimhäute, besondere physiologische Verhältnisse oder besondere chemische Eigenschaften der Körpersäfte, besondere Ernährungsverhältnisse mit im Spiele sind usw., entzieht sich gegenwärtig unserer Beurteilung. Ich habe in einer Reihe von Jahren darauf geachtet, ob die besondere Konstitution mancher Menschen eine Neigung zur Krebserkrankung abgibt. Dabei ist mir aufgefallen, daß Personen mit gichtischer Konstitution, mit harnsaurer Diathese, Diabetes usw., überhaupt Leute, die mit Konstitutionskrankheiten behaftet sind, welche eine Säureanhäufung im Blute zur Folge haben, häufiger an Karzinom erkranken. Ziffernmäßige Angaben kann ich nicht machen, aber ich stelle anheim, auf diesen Punkt in der Praxis weiter zu achten. Vielleicht findet der Krebserreger bei diesen Personen einen günstigeren Nährboden. Daß Ernährungsverhältnisse dabei mit im Spiele sind, scheint um so wahrscheinlicher, als Haaland bei Gelegenheit der Mäusekrebstransplantationen das Angehen der überpflanzten Tumorstücke durch die verschiedene Art der Ernährung bedingt fand. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die bislang unbestimmten Angaben über Fleisch- und vegetarische Diät, Eiweiß- oder Kohlehydrat-, salzreiche und salzarme Diät usw. schließlich noch einmal eine Aufklärung finden.

Außer dieser allgemeinen natürlichen Disposition gibt es nach meiner Ansicht eine ganze Reihe von Affektionen, die in den Rahmen der erworbenen Disposition gehören. Alles das, was man schlechthin als primäre Ursache zur Krebsentstehung angesehen hat, rechne ich zu Gelegenheitsursachen, die nur das Ansiedeln oder das Eindringen des Krebsparasiten besser ermöglichen. Sie stellen günstigere Eingangspforten und günstigere Nährböden dar. Hierher gehören Schrunden, Ekzeme, Lebercirrhosen, chronische Entzündungen, Katarrhe, Geschwüre, Narben, Fisteln, Lupus, Sugillationen, durch chemische Agentien entstandene Entzündungen, Katarrhe bei Gallensteinen, Tuberkulose, syphilitische Affektionen usw. Wenn man immer hervorhebt, daß die im Verdauungsapparat vom Mund bis zum After bekannten Prädilektionsstellen für Krebs deshalb Lieblingsstellen sind, weil dort die Schleimhäute mehr gereizt werden und diese Reize zum Krebs Veranlassung geben, so hat man dasselbe Recht zu sagen, daß an

diesen Stellen öfters Läsionen der Schleimhäute stattfinden, welche dem Krebserreger günstige Eingangspforten bieten, nicht anders, als wenn der Aktinomycespilz mit Vorliebe an Läsionsstellen, kariösen Zähnen usw. seinen Einzug hält. Bemerkenswert ist nach dem neusten Jahresbericht des Imperial Cancer Research Fund von 1906—1907, daß von 1806 in Indien beobachteten Fällen 1513 die Oberfläche des Körpers betrafen, und nur 176 die inneren Organe. Dieses Wenigervorkommen in den inneren Organen wurde auch sonst bei den Ur-einwohnern beobachtet. In Kashmir kommt Krebs sehr häufig, wie nirgends sonst, an der vorderen Bauchwand vor. Auch sonst zeigen sich bei den Eingeborenen anatomisch begrenzte Stellen affiziert, besonders da, wo nach den Gebräuchen und Gewohnheiten der Eingeborenen chronische Reizungen und Reibungen stattfinden. Diese Beobachtungen würden entsprechen unseren Beobachtungen über Teer-, Ruß-, Paraffinkrebs — nach meiner Ansicht prädisponierte Stellen für die Ansiedelung des Erregers. Ich bin aber schließlich zu der Ansicht gekommen, daß der Krebserreger zwar auch normales Gewebe*) zur Ansiedelung wählt, aber eine Vorliebe verrät für abnormes, wucherndes oder zur Proliferation neigendes Gewebe. Stellen wir uns ihn im Blute kreisend vor, so sucht er sich heterotope Zellgruppen, verlagerte Keime, Nävi, Embryome, Cysten, Teratome als Nährboden aus. Jedenfalls wird das plötzliche Malignewerden mancher gutartigen Tumoren, mancher Embryome und Teratome — meist werden nur einzelne Partien auf einmal bösartig — viel besser für uns verständlich durch Eindringen eines Parasiten, als durch die Annahme eines *Deus ex machina*. Und nimmt man an, daß in eine Blasenmole plötzlich ein Krebsparasit

*) Im Anschluß an meine Bemerkungen über Gallenbildungen auf Seite 26 und 27 füge ich hier in Hinsicht auf die Momente der Gewebswucherungen und der dieselben hervorrufenden lebenden Erreger noch das interessante Analogon an, daß die Bedingung für die Veranlassung der Gallenbildung ein noch in Entwicklung begriffener Zustand des Pflanzenteils ist. Voraussetzung ist, daß das Zellgewebe noch proliferationsfähig ist. An einem Teile, welcher kein Wachstum und keine Zellenbildung mehr zeigt, kann keine Galle entstehen. Darauf hat Thomas zuerst aufmerksam gemacht. Gallen finden wir an Wurzeln, Blättern, Blüten, Knospen usw. Beyerinck teilt dieselben ein in solche mit unbegrenztem und begrenztem Wachstum; bei der ersteren Art wird durch mehrere Generationen des Erzeugers, welche sich darin fortpflanzen und ernähren, die ursprüngliche Anlage verändert; bei Gallen mit begrenztem Wachstum verbleibt der Bewohner während der Nährzeit seines Larvenzustandes in denselben. Ein- oder mehrkammerige Gallen resultieren, je nachdem von dem Gallenerzeuger ein oder mehrere Eier abgelegt werden. Bemerkenswert ist auch die histologische Struktur der Gallenbildungen. Auch hier sehen wir, daß aus einer normalen Zelle durch den Reiz eine morphologisch und chemisch veränderte Zelle werden kann; die

eindringt, so erscheint mir diese Erklärung plausibler als die gekünstelten Erklärungen der alten Theorien. Höchstwahrscheinlich spielen bei allen diesen Dingen weniger mechanische als chemotaktische Prozesse eine Rolle, die sich immer mehr in den Vordergrund unserer Erklärungen für früher unverständliche Vorgänge drängen. Auch hier gewähren uns die diesbezüglichen Verhältnisse der **Disposition bei den parasitären Pflanzenkrankheiten** interessante Seitenblicke. Speziell beim Pflanzenkrebs, der, wie ich oberflächlichen Verfolgern der Krebsforschung gegenüber betone, nichts gemein hat mit dem Menschen- und Tierkrebs, und anderen parasitären Wucherungen sieht man so recht, wie Eingangspforten für die Ansiedelung der Wucherungserreger in Betracht kommen, Verletzungen der Rinde durch Astbruch, Schneebruch, Hagelschlag, Wurmfraß usw. Im übrigen kann man unterscheiden eine innere, äußere, zeitliche, individuelle Disposition. Worin die natürliche Disposition beruht, ist auch hier noch dunkel. Mehrfach ist sie bedingt durch den Zustand der Energie des lebenden Protoplasmas der Wirtszellen. Zuweilen scheinen ruhende Zellen mehr disponiert zu sein als Zellen in voller Vitalität (Vegetationsruhe, Vegetationszeit); welke Blätter unterliegen leichter der Infektion. Die äußere Disposition hängt hauptsächlich ab von dem Zustand der Epidermis, von morphologisch-anatomischen Verhältnissen, leichter Rissigkeit, Dünn- und Dickschaligkeit. Es ist bekannt, daß junge Teile, die junge zarte Rinde, junge Blätter, Blüten usw. manchen Schmarotzern leichter zum Opfer fallen (Keimlingskrankheiten). Man kann leicht künstlich infizieren junge Triebe an Nadelhölzern, ältere Nadeln sind nicht infizierbar. Auch der Wasserreichtum spielt dabei eine Rolle. Manche experimentelle Infektionen gelingen leichter im feuchten Raum unter Glasglocke.

gewucherten Zellen nehmen zum Teil eine ganz abweichende Kontur an; so haben die Galläpfel an den Eichen und die Rosenäpfel viel Gerbsäure usw. Im allgemeinen entsteht nach der Eiablage eine Zone intensiveren Zellteilungsvorganges, die Stelle um das Ei wird meristematisch, nachher entwickelt sich eine Gewebedifferenzierung in eine innere, Hart- und Außenschicht, wenigstens entspricht das dem typischen Gallenbau. Die Innenschicht, welche der Ernährung des Gallenerzeugers dient, hat meist kleine, dünnwandige, plasmareiche Zellen. Tatsache ist, daß die Galle ihr Dasein nur dem Gallenerzeuger verdankt und ein lokaler Prozeß ist. Über das Wesen des Reizes bei der Gallenbildung herrscht noch Dunkel. Bald genügt ein einmaliger Reiz im Anfang, bald ist ein längerer andauernder Reiz durch Anwesenheit der Larven notwendig. Beyerinck spricht von einem Wachstumszym. Einen Vergleichungspunkt bietet auch noch der Umstand dar, daß, wenn der Reiz einen in einer jungen Entwicklungsphase befindlichen Teil trifft, dieser mit viel stärkerer Proliferation antwortet. Wir wissen aus der menschlichen Onkologie, daß die Wachstumspotenz von Zellen, die schon in früher Zeit eine Entwicklungsstörung erlitten, eine viel kräftigere ist.

Fermente absondernde Parasiten haben bei jungen Membranen leichteres Spiel als bei Korkbildung. Günstige Infektionsbedingungen setzen ferner Benetzungen der Blätter mit Tau und Regen, feuchte Luft, feuchte Wälder, feuchte Schluchten. Vor allem brauchen die Schwärmsporen mancher Phykomyceten Feuchtigkeit, daher sind sie verbreitet mehr an feuchten Flußufern, zeitweise überschwemmten Gegenden, tiefen, nassen, feuchten Wiesen, z. B. die Synchytriumkrankheiten, während die Wirtspflanzen an trockenen Orten ganz geschützt bleiben. Die Bedingungen der individuellen, Art- und erblichen Disposition sind noch wenig erforscht. Daß unsere Kulturpflanzen so viel von Schmarotzern zu leiden haben, mag wohl mit der Hervorbringung immer neuer Varietäten und einer damit zusammenhängenden verminderten Widerstandsfähigkeit zu tun haben. Eine Degeneration im Sinne einer zunehmenden Verschlechterung durch Altersschwäche scheint weniger daran Schuld zu sein.

Kaum eine Frage ist in der Kankrologie öfters aufgeworfen worden, als die, warum der Krebs **eine Krankheit des höheren Alters** ist. Zahlreiche Statistiken lassen diese Tatsache außer allem Zweifel. Ausschließlich eine Domäne des Alters ist das Karzinom jedoch nicht. Bei näherem Zusehen hat sich durch die umfangreichen Erhebungen auch das nicht als ganz richtig herausgestellt. Es ist zwar das Gewöhnliche, aber auch jugendliche Personen, selbst Kinder können davon befallen werden. Schon dieses Faktum spricht gegen die Gültigkeit der Thierschen Theorie von dem Übergewicht und Siege des Epithels im späteren Alter. Gewöhnlich heißt es, daß das Sarkom hinsichtlich des Alters das umgekehrte Verhältnis zeigt. Sarkom sei mehr eine Krankheit des jugendlichen Alters. Auch das ist bei näherem Zusehen nicht ganz zutreffend. Nach den statistischen Feststellungen des englischen Komitees für Krebsforschung kommt das Sarkom auch nicht selten in den späteren Dezennien vor. Ich erkläre mir diese Erscheinung über das Vorkommen dieser beiden malignen Tumoren anders. Es handelt sich bei beiden um denselben Erreger, nur das Milieu des Körpers, in das der Parasit gerät, macht die Formverschiedenheiten. Die Säfte des jugendlichen Körpers scheinen im allgemeinen der Ansiedelung hinderlich zu sein, wenigstens, was das Eindringen in die Epithelien betrifft, eine Erscheinung, die auch in der Pflanzenwelt Analoga hat. Gerät er in den jugendlichen Organismus, so bevorzugt er mehr die Zellen des Bindegewebes. In der zweiten Hälfte des Lebens, wo das Epithel weniger widerstandsfähig und vulnerabler, brüchiger ist, findet er im allgemeinen in diesen eine größere Prädisposition. Wir haben zwar früher den Krebserreger als epithelophil

proklamiert. Aber auch dieser Satz gilt wie bei jedem Erreger nicht in seiner ganzen Strenge. Die Chytridiaceen sind monophag, zum Teil auch polyphag, die Sporozoen sind auch nicht reine Epithelschmarotzer, nicht einmal die Coccidien. Letztere können auch Muskeln befallen (Doflein). Der Erreger der Pebrine vermag in fast alle Gewebe zu dringen; auch den Erreger der Taubenpocke sehen wir außer in dem Epithel in dem Lidknorpel parasitieren usw. So kann auch als ein strenger Epithelschmarotzer der Krebserreger nicht bezeichnet werden.

Es ist hier der Ort, des **Kinderkrebses** eingehender zu gedenken. Ich hatte bereits in meiner Karzinomliteratur unter dem Kapitel: „Krebs im jugendlichen Alter“ eine Zahl von derartigen Fällen angeführt. Darauf wurde von mehr Fällen berichtet. Wolff zählt in seiner Geschichte des Krebses eine größere Reihe von Krebs im jugendlichen Alter auf. Auch ist von einzelnen Autoren die Ansicht geäußert worden, daß das Karzinom sich in letzter Zeit mehr nach dem jugendlichen Alter verschiebe und im jugendlichen Alter zunehme (Czerny). Eine zuverlässige Statistik gab es bislang nicht. Es ist daher mit Freuden zu begrüßen, daß auf Lubarschs Veranlassung P. W. Philipp in einer bemerkenswerten Arbeit: „Die Krebsbildungen im Kindesalter“, das literarische Material übersichtlich und kritisch zusammengestellt hat. (cf. Zeitschr. f. Krebsforschung, V. Bd., 2. Heft.)

Philipp verfügt über 390 Fälle von angeblichem Krebs bei Kindern im Alter von 1—15 Jahren. Davon hat er 87 als gesichert befunden, die anderen $\frac{3}{4}$ mußten als unsicher oder als höchstens wahrscheinlich beiseite gelassen werden. Danach ist der Krebs im Kindesalter eine seltene Krankheit. Zu diesen Feststellungen kommt auch die englische Krebsstatistik. Unter 11000 Sektionen, die Lubarsch ausführte, fanden sich 1010 Fälle von Karzinom, aber nur ein einziger im Kindesalter. Unter 1600 durch Operation gewonnenen Tumorfällen waren drei Fälle von Karzinom im Kindesalter. Es kommen auf rund 12500 Fälle vier Fälle von Kinderkrebs. Bemerkt sei, daß die größte Zahl der bösartigen Neubildungen bei Kindern den Sarkomen und sarkomähnlichen Geschwülsten zugewiesen werden muß. Im allgemeinen kommt Philipp zu folgenden Resultaten, die ein großes Interesse für den Vergleich mit dem Krebs im späteren Alter herausfordern. Fast sämtliche Organe, die beim Erwachsenen von Karzinom heimgesucht werden, können auch beim Kinde derartig erkranken. Auffallend ist, daß Speiseröhre, Lunge und Penis im Kindesalter von Krebs verschont bleiben, und noch auffallender ist, daß die Mamma des Mädchens bis zum 15. Lebensjahre unter den gesammelten Fällen nicht ein einziges Mal ergriffen war, während doch etwa zwölf

Prozent aller krebskranken Frauen an Mammakarzinom leiden. Am häufigsten ist der Krebs des Intestinaltraktes, ca. 30 Proz., inkl. Leber und Pankreas sogar 46 Proz.; das stimmt überein mit dem Vorkommen des Krebses beim Erwachsenen. Beim Kind ist der Magen nur in 2,2 Proz. ergriffen, seltsamerweise aber die Leber mit 13 Proz., Pankreas mit 3,2 Proz. Der Mastdarmkrebs macht 13 Proz. aller Verdauungskrebse aus. Auffallend oft ist der Ovarialkrebs unter den Kinderkarzinomen, 20,45 Proz. (beim Erwachsenen ca. 5 Proz.). Hodenkrebs ist außergewöhnlich selten, Blasenkrebs vacat. Im Gegensatz zu früheren Beobachtungen ist der Nierenkrebs und Kehlkopfkrebs nur mit 1 Proz. vertreten, übereinstimmend mit der Häufigkeit beim Erwachsenen. Nebenniere = 5,4 Proz. Nächst Intestinal- und Ovarialkrebs ist als dritthäufiges Karzinom beim Kinde der Hautkrebs (= 17,2 Proz.). Eine fernere Differenz zwischen Mädchen und Erwachsenen zeigt der Uteruskrebs (2 Proz. zu 33 Proz.). Im allgemeinen kommt der Kinderkrebs in jedem Alter vor, sowohl beim Fötus wie beim Neugeborenen, und in jedem der folgenden Jahre. Es zeigt sich, daß bis zum 7. Lebensjahre Karzinom selten ist, aber vom 8. Jahre steigt mit einer Unterbrechung im 10. Jahre die Frequenz schnell an, um im Alter von 12 Jahren den Höhepunkt zu erreichen. Bis zum 14. Jahre nimmt er wieder ab und bleibt dann bis zum 15. auf gleicher Höhe. Die größte Häufigkeit des Kinderkarzinoms liegt in der zweiten Hälfte des Kindesalters ($\frac{3}{4}$ aller Fälle) und erreicht in der Zeit der eintretenden Pubertät, dem 12. bis 13. Lebensjahre, den Höhepunkt. Interessant ist die Tatsache, daß vergleichsweise das Sarkom der Kinder (exkl. Osteosarkom) in der Hauptsache die erste Hälfte, das Karzinom die zweite Hälfte des Kindesalters befällt. Was das Geschlecht anbelangt, so erkrankten Mädchen und Knaben an Krebs in gleicher Häufigkeit. Bei Erwachsenen, nach der Sammelforschung des Komitees für Krebsforschung, betrug das Verhältnis zwischen Frauen und Männern 157:100. Dieser auffallende Unterschied hat wohl seinen Grund in dem geringeren Vorkommen des Uterus- und Mammakrebses bei Kindern. Histologisch kann jede Art der Karzinome, und zwar in annähernd demselben Verhältnis wie beim Erwachsenen so auch beim Kinde entstehen. Eine Prävalenz des Medullarkarzinoms, wie früher behauptet wurde, scheint nicht stattzufinden. Der Verlauf ist im allgemeinen ein äußerst rapider beim Kinde. Die Krankheitsdauer betrug fünf Wochen bis zu acht Jahren. Am raschesten verlaufen die Krebse der Nebenniere und Pankreas (fünf bis zehn Wochen), dann die der Leber (fünf Wochen bis zwei Jahre) und des Magendarmkanals (mehr als fünf Wochen bis zwei Jahre). Am längsten dauert wie beim

Erwachsenen der Hautkrebs (drei bis acht Jahre). — Ausgedehnte Metastasen sind im großen und ganzen wegen des meist schnellen Verlaufs selten. Die Größe des Tumors ist je nach dem befallenen Organ verschieden, in einzelnen Fällen (Leber, Niere, Ovarien) wurde derselbe mannskopfgroß und darüber, bei einem Gewicht von 2 bis 3 kg. Junge Kinder erliegen dem Leiden schneller. Der Exitus letalis erfolgt fast regelmäßig unter steigender Abmagerung bei rapidem Tumorstadium. Doch kommt es fast niemals zur sogenannten Krebskachexie, die wir bei Erwachsenen beobachten, was auch Zuppinger betont. Die lange Dauer des Leidens, Verjauchung, Resorption toxischer Stoffe, jahrelange Blutverluste und andere Faktoren fehlen meistens. Die Eblust ist gewöhnlich bis zum Tode merkwürdig gut erhalten, oft sogar gesteigert. Der Kinderkrebs verläuft immer fieberlos, wenn er nicht mit eitrigen Prozessen kompliziert ist. Die Prognose ist pernicios. Nur in wenigen Fällen gelang Heilung durch Exstirpation (acht Dauerheilungen).

Jahrelang hat mich die Frage beschäftigt, warum so selten **multiple primäre maligne Tumoren** vorkommen, während multiple gutartige Neoplasmen vielfach bekannt sind, wie multiple Fibrome, Papillome, Polypen, Enchondrome, Myome, Lipome, Osteome usw. Billroth hat bekanntlich drei Forderungen aufgestellt bezüglich der Bedingungen, die mehrfache Karzinome erfüllen müssen. 1. Die Karzinome müssen eine verschiedene anatomische Struktur haben. 2. Jedes Karzinom muß histogenetisch von dem Epithel des Mutterbodens abzuleiten sein. 3. Jedes Karzinom muß seine eigenen Metastasen machen. Unter diesen Postulaten sind in letzter Zeit von Goldberg, Keddington, Hansemann usw. Ermittlungen über die Häufigkeit dieses Vorkommens angestellt worden. Es hat sich herausgestellt, daß die mehrfachen Primärkrebse im großen und ganzen sehr selten sind. Man muß dabei unterscheiden zunächst die multiplen Primärkrebse in einem einzigen Organ. Am zahlreichsten sind solche an der Haut beobachtet worden. Bei diesen handelt es sich um Krebse, die auf chronisch entzündeten Hautpartien entstehen z. B. der Arbeiter in Teer- und Paraffinabriken, bei Seborrhöa, Psoriasis linguae, Lupusgeschwüren usw.; aber im ganzen kennt die Karzinomliteratur nur etwa ein Viertelhundert Fälle von sicher getrennt entstandenen Hautkrebsen. v. Bergmann beobachtete unter mehr als 100 Karzinomen des Gesichts nur einmal mehrere Krebse der Gesichtshaut. Sodann kennen wir multiple Primärkrebse im Magen, meist in Verbindung mit dem multiplen Auftreten von Magenpolypen, ferner im Rectum ebenfalls in Verbindung mit Polyposis. Nur wenige sichere Fälle von gesondert auftretenden Doppelkrebsen kennt die Literatur im Uterus. Weiter kommen vor doppelte Primärkrebse in zwei paarigen Organen, wie Mamma, Neben-

nieren, Ovarien, doch auch sehr selten. Eine reiche Kasuistik treffen wir bei Primärkrebsen in verschiedenen Organen wie Ösophagus und Magen, Magen und Portio vaginalis, Pankreas und Gallenblase, Mamma und Uterus, Mamma und Scheide. Schließlich gehören hierher Kombinationen von Krebs mit gutartigen Geschwülsten z. B. Krebs mit Myomen, Schleimhautpolypen, Fibromen, Lipomen, Angiomen, Papillomen usw. Kedding hat in seiner Publikation: Die Parasitentheorie der Geschwulstentstehung im Vergleiche zu den tatsächlichen Erfahrungen über multiple Primärtumoren, seine Ergebnisse gegen die parasitäre Krebstheorie ausspielen wollen. Er sagt zum Schluß: Das außerordentlich spärliche Vorkommen mehrfacher histogenetisch verschiedener, bösartiger Geschwülste an demselben Individuum spricht entschieden gegen eine gleichartige parasitäre Entstehung der malignen Tumoren und ist sogar mit der parasitären Theorie schwer zu vereinbaren. Die These, nur die Parasitentheorie werde den Tatsachen der Beobachtung gerecht, wird hinsichtlich der multiplen Primärtumoren durch die Daten der Statistik in ihr Gegenteil verkehrt. Ich bin anderer Meinung. Bei dieser Auffassung ist ein wichtiger Faktor außer Betracht gelassen worden, — die Immunität. Diese von Jensen inaugurierten Immunitätsforschungen sind nicht hoch genug anzuschlagen. Sie bilden ein ganz neues Moment für die Erforschung des Wesens des Karzinoms. Mögen die nach dieser Richtung von den einzelnen Forschern bei verschiedenen Tieren erzielten Resultate sich nicht decken — dazu ist dieses dunkle Gebiet viel zu kompliziert —, nicht mehr kann die Tatsache geleugnet werden, daß eine Immunität bei den malignen Tumoren vorkommt. Sehr auffallend ist auch die Tatsache, daß Spontanheilungen bei übertragenen Geschwülsten eine Gesamtimmunität hinterlassen. Auch Stickers Experimente bestätigen dies. Das macht stutzig. Im Hinblick auf meine Ansicht von einer gemeinsamen Gruppe von Erregern bei den Epithelkrankheiten, welche mit Toxinbildung und folgender Immunität einhergehen, kam ich zu folgenden Erwägungen. Transplantiert man auf ein Ulcus cruris Epidermiszellen, so gehen sie an. Transplantiert man nach einigen Wochen neue, so gehen sie auch wieder an. Macht man einen Impfschnitt mit Lymphe, so geht eine Pustel an. Macht man auf einmal mehr Impfschnitte, auch an verschiedenen Stellen, so gehen auch diese an. Macht man nach einer Woche Impfschnitte, so gehen sie nicht mehr an. Bei der Pockenimpfung wissen wir genau, daß Immunitätsvorgänge das Rätsel erklären. Ähnlich stelle ich mir diese Verhältnisse bei den malignen Tumoren vor. Hier sind besonders Stickers Transplantationsversuche mit infektiösen Sarkomen an Hunden von hervorragender Bedeutung. Er

kam nach zahlreichen Experimenten zu folgenden allgemeinen Ergebnissen. 1. Implantiert man in ein Organ eine Anzahl von Tumorzellen, so kommt es meist zur Bildung eines einzigen, eines solitären Knotens. Dieser wächst nur durch Propagation. War die Implantation von Anfang an eine doppelte, sei es in dasselbe Organ oder in zwei verschiedene Organe, so entsteht an jedem Orte der Implantation ein solitärer Knoten. 2. Versucht man, nachdem sich ein Implantationstumor entwickelt hat, eine zweite oder dritte oder vierte Implantation, so gelingt dieselbe nicht. Mit anderen Worten, eine multilokuläre Implantation ist möglich, eine multitemporäre Implantation bleibt ohne Erfolg. 3. Wird ein Implantationstumor exstirpiert, so gelingt nunmehr an anderen Körperstellen eine Implantation, dieselbe mag einfach oder multipel, an demselben Tage oder später vorgenommen werden. 4. Wird ein Implantationstumor nur teilweise exstirpiert und wächst das zurückgelassene Tumorstück unbehelligt weiter, so bleibt jede nachfolgende Implantation ohne Erfolg. Dieses auf den Krebs angewandt, deduziere ich folgendermaßen: Gelangt ein Parasit der malignen Tumoren in Gewebszellen des Körpers, sei es direkt auf den Schleimhäuten oder der äußeren Haut, oder auf hämatogenem Wege, so wird ein Toxin gesetzt, der Organismus antwortet mit Antitoxinen und Immunstoffen. Wann diese Immunität eintritt bei natürlicher Krebsinfektion, entzieht sich unserer Berechnung; bei Mäusekrebstransplantationen kann dieselbe schon nach der ersten Woche einsetzen. Ist Immunität im menschlichen Körper eingetreten, ist das Haften eines weiteren hineingelangenden Parasiten nicht mehr möglich. Nun kann man sich vorstellen, daß auf einmal zu gleicher Zeit mehrere Parasiten in den Körper geraten. Dann können regelrecht an mehreren Stellen Krebsherde entstehen, daher die multiplen Primärkrebsse. Geraten mehrere Keime in entzündlich gereizte oder geschwürige Hautflächen, so kann eine gleichzeitige Ansiedlung mehrerer Keime eintreten, z. B. beim Ruß- und Teerkrebs. Werden zwei im Anfang im Blute kreisende Parasiten auf chemotaktischem Wege von paarigen Organen angezogen, so hätten wir eine Erklärung für primär symmetrische Karzinome, obwohl hierbei auch Metastasen in Frage kommen. Nehmen wir an, daß den beiden malignen Tumoren Karzinom und Sarkom ein gemeinsamer Erreger zugrunde liegt, so wird uns auch das gleichzeitige Vorkommen von beiden Tumorarten verständlich. Handelt es sich um ein Sporangium, das mehrere Schwärmer setzt, so ist nicht ausgeschlossen, daß der eine in eine Bindegewebszelle, der andere in eine Epithelzelle gerät, daher das primäre Vorkommen von Sarkom und Karzinom. Gelangt im Anfang der eine Keim in eine Plattenepithelzelle und der andere in eine Zylinder-

epithelzelle, so kann dadurch das gleichzeitige Vorkommen von Plattenepithelkrebs und Zylinderepithelialkrebs resultieren, ev. Endothelialkrebs. Schließlich eröffnet uns diese Art der Vorstellung auch ein Verständnis für das kombinierte Auftreten von parasitär gutartigen neben bösartigen Tumoren; denn wir wissen von den akuten Exanthemen, daß zwei bis drei Erreger zu gleicher Zeit im Körper hausen können, wie z. B. Masern und Scharlach usw.

Wollen uns derartige Erklärungen vom parasitären Standpunkt plausibel erscheinen, so bleibt doch noch das größte Wunder des Krebsproblems zu erklären, warum der Parasit an die einmal befallene Zellart gebunden bleibt. Ich gestehe offen, soweit ich auf die gesamten Parasitenklassen blicke, es gibt auf den ersten Blick anscheinend für diese **hartnäckige Symbiose zwischen Geschwulstzelle und Parasit** kein Analogon. Aber wir haben unter den Zellparasiten spezifische Epithelzellschmarotzer, spezifische Muskelzellschmarotzer, spezifische Nervenzellschmarotzer, spezifische Blutzellschmarotzer usw. Die uns bekannten Infektionserreger sind imstande, auch im freien Zustande verschleppt am Ort der Einschleppung das dort sich vorfindende Gewebe zu reizen. Auch bei den Erregern der akuten Exantheme ist das der Fall. Es müßte sich also bei dem Erreger der malignen Tumoren um eine ganz spezifische Anpassung des Parasiten an die einmal befallene Zelle handeln, die so hartnäckig ist, daß er sogar in den Körperzellen, von denen die Tumorzellen abstammen, sobald er die Symbiose eingegangen ist, nicht mehr vegetieren kann. Einen solchen Anpassungsvorgang halte ich für möglich und zwar aus folgenden Gründen. Analoga bietet uns die Botanik. Es gibt Parasiten, die sich ihr Feld durch Setzen eines Ferments vorbereiten, sozusagen düngen; ich erinnere an den *Merulius lacrymans*, der sich erst das Holzgewebe zu seiner Existenz chemisch modifizieren muß. Es gibt weiter Parasiten, die sich durch Proliferation von Zellen ein Nährgewebe schaffen, in dem sie sich ernähren. Wir wissen aber ferner speziell von den Chytridiaceen, daß einige Arten eine Wucherung von jungen Zellen hervorbringen, und die Schwärmer sich selbst überlassen nur in diese wieder eindringen. So läßt sich auch vom Krebsparasiten annehmen, daß der einem Dauerstadium entstammende Schwärmer sich enzymatisch das Eiweiß der befallenen Zelle brauchbar macht, aber auch abhängig macht, insofern er nur in diesen chemisch veränderten aus der Primärzelle hervorgegangenen Tochterzellen (Tumorzellen) symbiotisch zu leben vermag. Er ist ad hoc angepaßt. Es ist unvermeidlich, daß beim Zerfall der Tumorzellen der Parasit auch extrazellulär zu liegen kommt und daß er auch in dem freien Zustand

ebensogut wie die Zellen ins Blut gelangen und verschleppt werden kann, aber wo anders hineingeschleppt, vermag der an das intrazelluläre Leben in den Tumorzellen angepaßte Parasit nicht in die Körperzellen einzudringen, sie sind immun!*)

Über den **Verlauf** des Krebses braucht nicht viel gesagt zu werden. Er ist leider zu sehr bekannt. Er ist tausendfach verschieden; nicht zwei Krebse gleichen einander und wie man bei ihm von einer unbegrenzten Wucherung spricht, so kann man auch von ihm als einer Krankheit der unbegrenzten Möglichkeiten sprechen. Im allgemeinen ist langsames Wachstum mehr gutartig, schnelleres mehr bösartig; ebenso sind parenchymärmere mehr benigner, zellreichere mehr maligner Natur. Aber auch hier gibt es zahlreiche Abweichungen und Unterschiede. Die stärkere oder geringere Entwicklung des Stromas differiert ganz außerordentlich und ist je nach den lokalen Verhältnissen mannigfachen Schwankungen unterworfen. Der Tumor verlangt vom Geschwulstträger Bindegewebe und Blutgefäße. Die Blutzufuhr hat zweifellos auf das Wachstum der Geschwulst einen großen Einfluß; so sehen wir Hyperämie dasselbe befördern, Anämie es verringern. Der Verlauf ist oft ein zyklischer, intermittierend. Perioden der Ruhe wechseln mit schnellerem Tempo ab; ähnliches hat man beobachtet im Verlauf der transplantierten Mäusetumoren. Man spricht von Schwankungen der Assimilationsenergie der Zellen. Was aber in letzter Linie hierbei im Spiele ist, wissen wir zurzeit nicht. Bilden sich zeitweise mehr Antistoffe? Geht der Parasit bei schlechter Ernährung und ungünstigen Existenzbedingungen ein Cystenstadium ein, um bei besseren Bedingungen mit vermehrter Heftigkeit zu wuchern? Es ist bekannt, daß bei dieser Art Erreger ein Unterbrechungsstadium, ein Cystenstadium auf jeder Größe der vegetativen Formen eintreten kann. Wir kennen auch bei der Malaria vergleichsweise Unterbrechungen der Krankheit und es liegt nahe, anzunehmen, daß die kleinen amöboiden vegetativen Formen zeitweise ein Ruhestadium eingehen, um durch irgend welche Zufälle, die den Körper treffen, wieder aktuell zu werden. Erfahrungsgemäß können beim Krebs zuweilen operative Eingriffe, mechanische, chemische Reize das anscheinend ruhende Wucherungsvermögen wieder stark anregen.

Ich möchte hier nur noch einzelne Punkte herausgreifen, welche in letzter Zeit Gegenstand vermehrter Aufmerksamkeit geworden sind,

*) Wie merkwürdig und hartnäckig die Anpassungen der Sporozoen sind, zeigen uns auch die Verhältnisse bei den als Zwischenwirte dienenden Insekten. Hier sehen wir auch, wie sich manche Erreger nur an eine ganz bestimmte Insektenart angepaßt haben!

die **Nekrosen**, **Metastasen** und die **Kachexie**. Wie erklären sich diese im Lichte der parasitären Theorie?

Will es uns schon nicht einleuchten, daß eine „alternde entartete Zelle“ ein so großes Wucherungsvermögen zeigt, wie es die Krebszelle aufweist, so ist es auch von vornherein schwer verständlich, daß ein Tumorgewebe, das so sehr zur Nekrose und zum Zerfall neigt, so autonom und infiltrierend auftritt. Man hat früher diese auffallende Eigenschaft nicht so beachtet. Ritter hat in neuerer Zeit diesen Nekrosen in den malignen Tumoren eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt und dieselben auch nach der parasitären Seite beleuchtet.*) Sie sind eine häufige Erscheinung beim Menschenkrebs. Auch beim Tierkrebs sind die Nekrosen zu Hause. Jensen und andere Autoren beobachteten sie bei großen Mäusekarzinomen als mit bloßem Auge sichtbare Herde in Gestalt kleiner gelber Fleckchen. Loeb beschreibt sie bei Ratten. Man trifft sie beim Hühnerkrebs; Michaelis spricht von zahlreichen kompletten Nekrosen im Innern der Tumoren. Auch beim Fischkrebs fehlen sie nicht; beim Forellenkrebs begegnet man im Innern nekrotischen breiigen Massen. Hauptsächlich ist ihre Lage im Zentrum gelegen, aber sie treten auch an anderen Stellen mehr peripher selbst im frischen Tumorgewebe auf. Jedenfalls ist diese beim Menschen- und Tierkrebs in gleicher Weise wiederkehrende auffallende Erscheinung eine Eigentümlichkeit des Krebsprozesses. Auch diese deutet auf einen parasitären Prozeß. Bei den akuten Exanthemen sehen wir die Degeneration der gewucherten Zellen schnell entstehen; bei der chronischen karzinomatösen Wucherung findet dieselbe langsamer statt. Analoge Nekrosen beobachten wir bei Tuberkelknoten und Gummiknoten, die als sicher parasitäre Bildungen bekannt sind. Ritter betont, daß in den Tumoren, die doch nicht infektiös sind wie die soliden Embryome, nekrotische Herde analog denen beim Karzinom nicht vorkommen.

Es gilt weiter das Phänomen der **Metastasierung** bei den malignen Neoplasmen zu erklären. Ihr prinzipieller Unterschied von den Metastasen der Granulationsgeschwülste wurde bereits erwähnt. Letztere nehmen ihren Ursprung von den Geweben des Organs, wohin die Infektionserreger verschleppt werden; es beteiligt sich daran nur eine bestimmte Gewebsart, das Bindegewebe, welches sich überall vorfindet. Bei den Metastasen der malignen Geschwülste werden die Zellen des Primärtumors verschleppt und aus diesem Herd entwickeln sich die Knoten; das behufs Ernährung notwendige Bindegewebe erzwingt

*) Die Ursache der Nekrose im Krebsgewebe, Archiv f. klin. Chirurgie Bd. 77, Heft 3.

der Parasit sich aus dem lokalen Ansiedlungsherd. Da, wo es nicht notwendig ist, wie beim Einbruch in Blutgefäße oder zuweilen in die Leber, kann er des Stromas entraten.

Auf die Häufigkeit der Metastasen, ihre Größe, ihre Lokalisation, ihren Transport auf dem Blut- und Lymphwege, die dabei mitspielenden anatomischen Verhältnisse, ihre histologische Struktur usw. gehe ich hier als bekannte Dinge nicht weiter ein; uns interessiert besonders das Zustandekommen der Metastasierung. Wir wissen, daß normale Zellen und Gewebsteile bei der künstlichen Metastasierung im gesunden Körper schließlich zugrunde gehen, der Resorption anheimfallen. Auch bei natürlichen Verschleppungen von Zellen wie Leberzellen ist dies der Fall, desgleichen bei der physiologischen Zottenverschleppung. Aller Wahrscheinlichkeit nach finden Verschleppungen von Krebszellen auch schon in der ersten Zeit der Erkrankung statt, ohne daß sie an anderen Stellen angehen. Lubarsch macht allgemeine Faktoren für die später eintretende Metastase verantwortlich. Er spricht davon, daß die normale Resorptions- und Zerstörungsfähigkeit des Organismus eingeschleppten Geschwulstzellen gegenüber gestört sein müsse, ehe Metastasen entstehen können. Abgesehen davon, daß mit dem fortschreitenden Karzinom ein Zerfallstadium eintritt, die Tumorzellen loser werden, Anschluß an Blut- und Lymphbahn erhalten und deshalb leichter verschleppbar sind, wird man nicht fehlgehen in der Annahme, daß im Hinblick auf die kachektischen Vorgänge und die schwere Alteration des Stoffwechsels, die verminderte Widerstandskraft des Organismus und die damit verbundene Schädigung der Schutzkräfte desselben die Kolonisierung der verschleppten Tumorzellen im späteren Stadium erleichtern wird. Aber auch die chemischen Alterationen der Gewebssäfte in den einzelnen Organen mögen dabei mitspielen. — Es ist Hansemanns Verdienst, die Frage der **Krebskachexie** in letzter Zeit angeregt und zur weiteren Klärung derselben beigetragen zu haben. So viel hat sich bei deren näherer Erörterung in den Sitzungen des Komitees für Krebsforschung herausgestellt, daß die Kachexie nicht direkt zum Bilde der Krebserkrankung gehört; sie ist nicht spezifisch. Bei Kindern sahen wir, fehlte überhaupt die Krebskachexie wie auch Fieber. Es spielen dabei eine Reihe von Faktoren mit, wie die Resorption eitrigere und jauchiger Zerfallsprodukte, die Unterernährung, Blutverluste, Behinderung der Aufnahme von Nahrung, Behinderung von Organfunktionen, die Entziehung von Nahrungssäften, die Mischinfektion von Bakterien und Blastomyceten sowie deren Toxine, das damit zusammen-

*) Vgl. J. Veit. Die Verschleppung der Chorionzotten (Zottendeportation) 1905. Wiesbaden. Verlag von J. F. Bergmann.

hängende schleichende Fieber usw. Es sind die ständigen Hilfsarbeiter der Kachexie. Viele Krebskranke sind lange Zeit von einer ganz guten Körperbeschaffenheit. Das Allgemeinbefinden ist nicht erheblich gestört. Nach einer vom bayrischen Komitee für Krebsforschung in dieser Richtung angestellten Enquete hat sich ergeben, daß der Ernährungszustand von Karzinomkranken in der Hälfte der Fälle ein verhältnismäßig guter war. Nichtsdestoweniger wird niemand behaupten wollen, daß der karzinomatöse Prozeß eigentlich für den Körper etwas gleichgültiges sei. An und für sich ein lokaler mehr symbiotischer Prozeß, der allerdings je nach dem Umfang auch Nahrungsstoffe dem Körper entzieht und schon deshalb nicht indifferent ist, wird er dem Geschwulstträger schädlich durch das destruierende Wachstum, Organzerstörung, Gewebszerstörung, Zerfall der Zellelemente sowie die chemisch-toxischen Zerfallsprodukte, die unausbleibliche Mischinfektion und die Bakterientoxine, welche letztere überhaupt bei den Zellinfektionskrankheiten eine sehr wichtige Rolle spielen. Das sehen wir so recht bei den akuten Exanthemen. Nach Fieberabfall folgt wieder Fieber durch die Eiterbakterien usw.

Ist der Krebs **ansteckend**? Diese tausendfach wiederholte, in Publikationen mit ja und nein ventilirte Frage, muß definitiv mit ja beantwortet werden. Das bloße „parasitär“ würde noch nicht die Ansteckung bedingen; denn wir kennen, wie ich des öfteren betont habe, eine Reihe von parasitären Krankheiten, die nicht ansteckend sind. So z. B. sind die Mieserschläuche zweifellos durch einen Parasiten verursacht und trotzdem schadet reichlich damit durchsetztes Fleisch bei der Verfütterung dem Hunde nichts. Abgesehen von dem empirischen Beobachtungsmaterial muß der, welcher sich auch nur an die „Krebszelle“ hält, eine Infektion für möglich halten, nachdem die monate- und jahrelang anhaltende Tenazität von Krebstumormaterial sichergestellt ist. Aber will man sich dies durch die Zellen an und für sich erklären? Allen Respekt vor der Langlebigkeit und Tenazität tierischer und menschlicher Gewebe, auch in getrocknetem Zustand — ich verweise in dieser Hinsicht auf die interessanten Grawitzschen biologischen Studien über die Widerstandsfähigkeit lebender tierischer Gewebe und auf die neueren chirurgischen Erfahrungen bei der Anheilung abgetrennter Teile, — aber ich kann mir nicht vorstellen, daß die Krebszelle selbst das eigentliche Agens der Ansteckung sein soll. Mag bei der Transplantation von Tumorgewebe auf Tiere gleicher Art, mag bei den Coitaltumoren dieser Modus der Ansteckung vorstellbar sein, daß aber nach Monaten und Jahren ein anderer Mensch durch eingetrocknetes

Zellmaterial, das irgendwo lagert oder haftet, noch angesteckt werden soll, leuchtet mir nicht ein. *Omnis cellula carcinomatosa e cellula carcinomatosa!* Das ginge denn doch zu weit. Am allerwenigsten kann ich mir denken, daß in einem sogenannten „Krebshaus“ eine Krebsgeschwulstzelle jahrelang eine *vita latens* führt. Wer sagt uns, daß die übertragenen Zellen allein bei den Transplantationen auf artgleiche Tiere das *quidquid diabolicum* sind. Das ist eine stille Annahme. Aus der Tatsache, daß nach intensiven Verreiben des zu transplantierenden Tumortartikelchens und nach Zerstörung der Tumorzellen die Übertragung nicht angeht, kann das doch nicht ohne weiteres geschlossen werden. Ich erkläre mir die schon von Morau beobachtete Erscheinung, daß mit den folgenden Serien die überpflanzten Tumoren schneller wachsen der Art, daß der in dem übertragenen Teil befindliche Parasit bessere saftreichere Bedingungen zur Vermehrung erhält. Sein Dasein darin spielt sich ab im **vegetativen** Stadium, dem Schwärmsporangium. Wenn nun trotz Zerstörung der Tumorzellen beim Verreiben vegetative Stadien übrig bleiben, wie sollen diese in die Gewebszellen des fremden Organismus eindringen, die nicht einmal in die Gewebszellen des eigenen Körpers einzudringen vermögen? Des Krebserregers Nährboden sind und bleiben die selbst erzeugten, nur für ihn angepaßten neugebildeten Tumorzellen? Wenn Material von der Taubenpocke, wenn Krusten von Variola sich im eingetrockneten Zustande virulent zeigen, so sind das eigentliche Virus doch nicht die Zellen, sondern die im Dauerzustand darin befindlichen Parasiten. Beim Transplantieren von Tuberkelknötchen wachsen nicht die Zellen weiter. Ebenso in unserer Lymphe! Hat jemand je erlebt, daß beim Impfen die darin vorhandenen Epidermiszellen mitgewuchert sind? Ich erkläre mir daher die Infektiosität des Krebses von Mensch zu Mensch nicht durch Tumorzellen, sondern durch die **Dauerzustände** der Parasiten, die sich nur unter besonderen Umständen (Geschwür usw.) bilden. Diese haben eine resistente Hülle. Und wie wir experimentell wissen, daß die in die Außenwelt entleerten Coccidiencysten, welche hier einen Reifeprozess durchmachen, wieder einverleibt nach Lösung der festen Membran und nach Auskeimung der Sporozoiten, bei anderen Tieren Neuinfektionen zustande bringen können, so erkläre ich mir diesen Infektionsmodus auch beim Menschenkrebs. Daß diese Art Sporen, deren Membran gegen chemische Reagentien sich so widerstandsfähig erweist, lange Zeit, trocken oder feucht, in Wasser oder Erde, selbst in ungünstigen Medien draußen existieren kann, ist höchst wahrscheinlich. Ja, es ist nicht ausgeschlossen, daß sie sich draußen vermehren können im Humus, da ihre Verwandten ja auch zum Teil

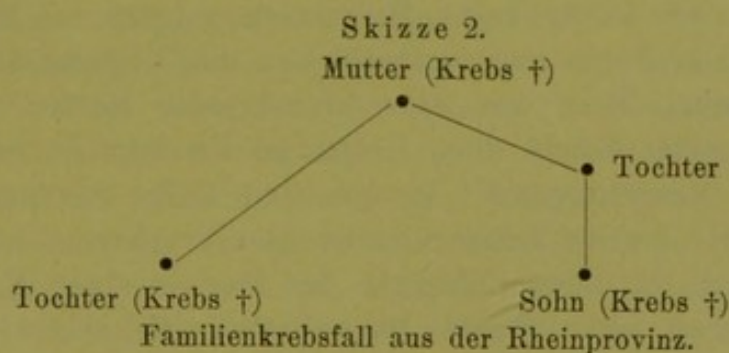
Humusbewohner sind. Die Möglichkeit, durch andere Medien übertragen zu werden, ist vorhanden. Es kommen in Betracht Wasser, Erdpartikel, Gemüse usw. Im Anschluß an Borrels Beobachtungen, daß Würmer eventuell Überträger sein könnten, erscheint es nicht ausgeschlossen, daß kleine Würmchen, wie *Anguillulae*, die vielfach im Humus und an Pflanzenwurzeln vorkommen, **Zwischenwirte** sein können, um so mehr, da Chytridiaceen bei ihnen festgestellt sind. So gedeiht *Rhizophlyctis rosea* in der humusreichen Gartenerde, auch in Blumentöpfen. Wir wissen vergleichsweise, daß manche Bakterien im Erdboden vorhanden sind, wie die Tetanusbazillen, und daß man sich durch Erde damit infizieren kann. Auch aus der Reihe der nicht bakteriellen Erreger, der Protozoen, läßt sich für diese saprophytische Existenz im Erdboden ein Analogon anführen, und noch dazu ein Erreger, der zugleich ein neoplastischer Mikrobe ist, die *Plasmodiophora brassicae*. Sogar für ein endemisches Vorkommen ist er uns ein Paradigma. Diese Krankheit ist nur zu finden, wo in dem Acker die Keime des Kohlkropferregers vegetieren. Wenn nun jemand einwirft: niemand hat bisher den Krebserreger in der Erde oder im Wasser, das verantwortlich gemacht wird, nachgewiesen, so frage ich, ob denn jemand in der Erdprobe, wo erfahrungsgemäß Kohlkropf herrscht, diese Keime mikroskopisch nachgewiesen hat. Und doch ist mit aller Bestimmtheit anzunehmen, daß sie darin vorhanden sein müssen. Sie sitzen im Boden, denn sowie man Kohlsamen dort sät, zeigen sich nach einigen Wochen die bekannten Tumoren an den Wurzeln — gleichsam ein Reagens. Dieses Experiment kann jeder im Blumentopf wiederholen, wenn er Sporenmaterial in den darin befindlichen Erdboden bringt und Kohlsamen darin aussät. — Ich habe es nun zweimal erlebt, daß Beamte, die in ein Bureau kamen, wo der Vorgänger an Krebs gestorben war, nach einiger Zeit ebenfalls krebserkrank wurden, in dem einen Fall sogar drei Beamte hintereinander. Es sind einige Fälle in der Literatur beschrieben, wo an einem Bache, in dem Krebswäsche gespült wurde, mehrere Anwohner, die das Wasser daraus entnahmen, von Karzinomen befallen wurden. In Lier, einem Dorfe (700 Einwohner) in Norwegen, erkrankten in einem Jahr sieben Leute an Krebs in Wohnungen, wo ein ambulanter Maurer mit Darmkrebs gearbeitet hatte — war das ein Krebsparasitenausscheider? Ich habe diese Karte in Heidelberg demonstriert.

Die Zahl der Fälle von Ehegattenkrebs beträgt nunmehr über 1000. Solche Fälle habe ich beobachtet, wiederbeobachtet, andere haben sie beobachtet, unter meinen Augen habe ich von neuem solche Fälle beobachtet — soll das Zufall sein? Kommt diese Erscheinung in gleicher Häufigkeit etwa bei Gicht vor? Die ständige Laboratoriumsarbeit

macht unempfindlich für die Beobachtungen im Leben, sie engt den Blick ein! — Czerny sagt mit Recht, daß so ein Fall wie in Lier 100 mal mehr beweist, als alle theoretischen Kalkuls. Wenn man sich 40 Jahre zurückversetzt, haben damals die Ärzte geglaubt, daß die Tuberkulose so ansteckt, wie sie ansteckt, daß sie von Tier auf Mensch ansteckt? Und doch ist die Ansteckung ebenso vorgekommen, wie heute. — Das Schablonendenken hinderte ihr Erkennen. Die Literatur kennt Fälle, und zwar von Förstern, wo der Meinung Ausdruck gegeben wird, daß eine Übertragung von dem krebsgeschwürigen Hund auf seinen Besitzer stattgefunden hätte. Heute, wo wir wissen, daß der Hundekrebs dem Menschenkrebs gleich ist, wo wir sehen, daß bei offenen Krebsen sich Dauerzustände im Geschwür bilden — will uns dies so ganz unwahrscheinlich erscheinen? Trotz alledem halte ich die Infektiosität des Krebses allgemein für nicht sehr häufig — es liegt dies in der Natur der Erreger. Er ist nicht ubiquitär, vielmehr regionär. Wir müssen bedenken, daß die Bedingungen, die wir bei der künstlichen Übertragung der Infektionskrankheiten (auch bei der Tuberkulose) setzen, durchaus andere, direktere, leichtere sind, als wie die Ansteckung sonst auf natürlichem Wege im Leben geschieht. Hier sind die Übertragungsmöglichkeiten im allgemeinen doch sparsamer und seltener. Es hat sich in der Bakteriologie auch herausgestellt, daß es nicht gleichgültig ist, wieviel Keime man überträgt; es kommt auch auf die Quantität derselben an. Dies gilt auch für die Krebs transplantation bezüglich der Zahl der Zellen. Ein größerer Komplex geht besser an.

Ist der Krebs **erblich**? ist ein ebenso oft wiederholtes und behandeltes Thema. Es ist dies eine ungemein wichtige Frage und sie bedarf erneut der Erörterung, da immer wieder neue Momente sich bei der Prüfung verwandtschaftlicher Verhältnisse dem Beurteiler aufdrängen. Es ist geradezu unverständlich von einzelnen Autoren, das häufige Vorkommen von Karzinom in manchen Familien ableugnen zu wollen. Es bedeutet dies geradezu einen Mangel an statistischem Verständnis. Was nützen alle die theoretischen Berechnungen, daß bei der Häufigkeit des Krebses solche Häufungen in Familien vorkommen können. Tatsache ist doch, daß sie vorkommen, wie ja auch bei anderen Krankheiten solche familiären Beobachtungen gemacht sind. Schon in verhältnismäßig früher Zeit ist dieses Faktum aufgefallen. Ältere Krebschriften nehmen davon bereits Notiz. Bis zum Jahre 1900 habe ich die bezüglichen Arbeiten in meiner Karzinomliteratur zusammengestellt; ich bin genauer auf dieses Kapitel eingegangen in meiner Publikation: Über Erblichkeit und den Prozentsatz beim Krebs, wo ich mehrere Krebsfamilien detaillierte. Ich selbst beobachtete in

meiner Praxis eine Familie, in der drei Schwestern an Karzinom eingingen. Ich erinnere nur an den Boasschen und Pagetschen Fall; — die Familie Napoleon ist nach neueren Feststellungen nicht in dem Maße eine Krebsfamilie, als es früher so hieß; — ich erinnere ferner an die Ergebnisse der Sammelforschung. In meinen weiteren „Mitteilungen über Krebsherde, Krebshäuser, Cancer à deux und Familienkrebs“ habe ich eine Reihe von Fällen aus den medizinalamtlichen Angaben der Berichte über das Gesundheitswesen des preußischen Staates zusammengestellt; ich erinnere ferner an die Mitteilungen aus der Tabelle Wolffs in seiner „Lehre von der Krebskrankheit“ (S. 363). Interessant ist der von Broca und Lugol veröffentlichte Stammbaum einer Krebsfamilie, wo in dem Zeitraum von 1788—1856 nicht weniger als 16 Todesfälle an Krebs zu verzeichnen waren. Ich berücksichtige noch Beobachtungen aus neuerer Zeit (Ergänzungssammelforschung für das Deutsche Reich, Zeitsch. f. Kr., V. Bd., 3. Heft) und setze zur Illustration des Familienkrebses zwei Skizzen hierher:



Die Angaben über den Prozentsatz der Heredität schwanken. Nach meinen Erhebungen dürfte an einem Prozentsatz von ca. 8 Proz. festzuhalten sein. Auch die Lebensversicherungsgesellschaften fangen an, davon Notiz zu nehmen. Zu bemerken ist, daß sich im allgemeinen nicht dieselbe Tumorart und nicht an denselben Organen vererbt. Auch

ist auffallend, daß bei manchen Organkrebsen sehr selten oder gar nicht erbliche Antezedenzen vorliegen, z. B. Haut-, Narben-, Zungenkrebs, während bei Magen-, Mammakrebs usw. der Prozentsatz zwischen 10—15 Proz. schwankt. Alle diese Punkte geben zu denken. Aber was wird vererbt, die Krankheit oder die Anlage?

Manche Autoren sind der Meinung, daß eine bestimmte Krebsdiathese vererbt wird, wie Billroth, Schattock, Ballance. Dies ist abzuweisen. Der Krebs ist unzweifelhaft zuerst ein Lokal-leiden; frühzeitig radikal operiert, kann vollständige Gesundung eintreten, wie z. B. nach frühzeitiger Entfernung von Pyloruskarzinom. Berechtigung hat die Anschauung, daß bei den erblichen Krankheiten, wie Gicht, Hämophilie, Diabetes, Geisteskrankheiten, Farbenblindheit, Arteriosklerose, Rachitis, Cataracta usw., nicht die Krankheit als solche, sondern nur die Disposition der Gewebe und Zellen (individuelle Einrichtungen in morphologischer und physiologischer Hinsicht) für bestimmte Affektionen resp. Erreger vererbt werden. Doch ist hier nicht der Ort, auf diese interessanten Vorgänge bei der Vererbung näher einzugehen.

Ich bin in letzter Zeit zweifelhaft geworden, ob die Annahme der Vererbung einer bloßen Disposition beim Krebs zu Recht besteht, und zwar aus folgenden Gründen:

Wir wissen, daß maligne Tumoren mit auf die Welt gebracht werden. Karzinom kommt auch schon beim Fötus vor. Bekannt ist der Friedreichsche Fall (Virch. Arch., Bd. 36, S. 465). Die Mutter, welche sechs Tage nach der Geburt eines lebenden Kindes starb, litt an Carcinoma hepatis mit sekundären Knoten in der Bauchhöhle, in der Struma und im Kniegelenk. Es handelte sich um krebsige Metastasen. Da die Lungen des Fötus keine Metastasen zeigten, so konnten die Erkrankungen beim Fötus nur durch Kreisen der Krebszellen im Blute hervorgerufen sein. Hier war eine krebskranke Mutter vorhanden. Auch die Philippsche Arbeit über Krebs im Kindesalter bringt Fälle von Krebs bei Neugeborenen. Sodann sind Fälle bekannt, wo unmittelbar nach der Geburt Kinder an Krebs erkrankten. Lindner und Kuttner erwähnen in ihrer Chirurgie des Magens einen Fall, wo bei einem fünf Wochen alten Kinde Magenkrebs sich zeigte usw. Bei diesem Fall ist an eine extrauterine Infektion nicht gut zu denken (Milchnahrung), es spricht auch die Kürze der Zeit dagegen. Auch vom angeborenen Sarkom sind Fälle bekannt, ebenso zahlreiche Fälle von Sarkom im frühen Kindesalter. Bemerkenswert ist der Befund eines angeborenen melanotischen Sarkoms der Schädelbasis von Bollinger bei einem 30 Tage alten Saugkalbe. Die Neubildung hatte die Größe

einer Männerfaust. Ein weiteres kongenitales Melanosarkom beobachtete Wulf in der Subkutis des Sprunggelenks eines Kalbes.

Nach diesen Beobachtungen kann nicht in Abrede gestellt werden, daß kleinste Tumorzellen den Fötalkreislauf passieren und sich im Fötus festsetzen können. Es fragt sich, ist dieses Passieren auch bei den Erregern möglich? Dies erscheint nicht ausgeschlossen, wenn wir bedenken, daß bei den akuten Exanthemen, deren Erreger wir ja mit dem Krebserreger als einer gemeinsamen Gruppe beigezählt wissen wollen, derartige Infektionen beim Fötus und Neugeborenen tatsächlich sich ereignen. Von Masern und Scharlach ist dies bekannt; besonders von Pocken wissen wir, daß Neugeborene pockenkranker Mütter bereits mit dem Exanthem geboren werden können oder bald post partum an einem Pockenausschlag erkranken. Um einen Fall letzterer Art herauszugreifen, erwähne ich eine Mitteilung von Drewitz bei einem Kinde, das sich während des Inkubations- und Prodromalstadiums der Mutter noch im Uterus befand und mit dem Eruptionsstadium vorzeitig ausgestoßen wurde, mit Pusteln bedeckt. Auch sind Kinder von malariekranken Müttern mit Malaria behaftet geboren worden. Kein Wunder, um so mehr da wir wissen, daß bei den akuten Exanthemen das Virus zu einer gewissen Zeit im Blute kreist, somit auch durch den Fötalkreislauf in den Kindeskörper gelangen kann, und zweitens, daß manche dieser Erreger tatsächlich ein ungemein kleines Entwicklungsstadium haben. Außerdem ist uns bekannt, daß z. B. bei der Pebrine kleinste Sporen mit dem Ei auf die Nachkommenschaft übertragen werden können, ebenso beim Texasfieber. Es ist deshalb auch eine germinative Infektion nicht ausgeschlossen, um so mehr, da die jüngsten Stadien dieser Erreger viel kleiner sind als Bakterien.

Bei dem vorher gedachten Modus der erblichen Übertragung bestand die Voraussetzung, daß die Mutter bereits krank ist. Es ist auch denkbar, daß von einer gesunden schwangeren Frau Parasiten aufgenommen werden können, sich überhaupt nicht im Mutterleibe festsetzen, sondern im Blute kreisend das junge Fötalgewebe zur Ansiedlung aufsuchen. Da kann der Parasit unter Umständen bereits sein Wucherungshandwerk beginnen, oder aber er führt symbiotisch einen *vita latens*, bringt post partum bald einen Tumor hervor oder später. Immer mehr kommt man bei chronischen infektiösen Krankheitsprozessen zu der Anschauung, daß die Parasiten zuweilen untätig im Körper verharren und dann durch irgend einen Reiz oder interkurrente Krankheit plötzlich wieder sich vermehren können. In erster Linie mag diese Erscheinung durch eine Abkapselung im Körper bedingt sein, die dann plötzlich durch hyperämische oder mechanische Einflüsse zerrissen

wird. Ferner aber kann das auch seinen Grund haben in der Eigenart dieser Art Erreger, zuweilen ein Zysten- oder Ruhestadium einzugehen, um durch irgendwelche Irritanten wieder zu neuem Leben zu erwachen. Unzweifelhaft ist dies bei der Metastasenbildung der Fall; es können Keime jahrelang latent bleiben, um doch irgend — einen Reiz wieder zu wuchern. Wir nähern uns hier Ideen, wie sie von Behring für die Tuberkulose geäußert worden sind, daß unter Umständen die Keime schon im Kindesalter erworben werden können. Sollte vielleicht derartiges auch beim Krebs vorkommen, sozusagen, Zellen in einer Schlummersymbiose mit Parasiten an manchen Stellen des Körpers vorhanden sein, die nur des Traumas oder anderer Reize bedürfen, um schrankenlos zu wuchern? — Der Krebs ist **heilbar**, — das unterliegt keinem Zweifel mehr, er ist zuerst ein Lokalprozeß und kann durch das Messer exstirpiert oder durch chemische Mittel, Röntgen- und Radiumstrahlung künstlich vernichtet werden. Vielleicht sogar sicherer heilbar im Beginn als tuberkulöse Spitzenkatarrhe! Sonder Frage ereignen sich auch beim Menschenkrebs Spontanheilungen. Homann, Czerny und andere haben neuerdings darauf aufmerksam gemacht. Dies wird bestätigt durch Rückbildungen sowohl bei spontanen wie transplantierten malignen Tumoren. Loeb, Sticker, Gloves und Gaylord, Bashford usw. haben solche Heilungsvorgänge bei den experimentellen Tierübertragungen beobachtet. Der sich dabei abspielende Vorgang ist der einer entzündlichen Infiltration und schrumpfenden Bindegewebsbildung. Unter den natürlichen Heilungsfaktoren bei Menschenkrebs werden betont Verschuß der ernährenden Gefäße und Anämie. Es scheint gerade dieses Moment sehr wichtig zu sein, da die Geschwulst ja auf die Ernährung durch die Gefäße des Geschwulstträgers angewiesen ist. Was geht bei solchen Heilungen vor? Vom parasitären Standpunkt kann ich nur antworten, daß der Parasit dabei vernichtet wird und dann ein Zustand geschaffen wird, welcher das Heilbestreben der Natur, die bindegewebige Reaktion, in Kraft treten läßt. Ein Analogon aus der Pflanzenwelt ist hierbei bemerkenswert. Sobald der Erzeuger der Gallenwucherung abstirbt, tritt auch Hemmung des Wachstums und Vertrocknung der Galle ein. Diesem Gedankengange gemäß drängt es also dazu, vor allem parasitentötende Mittel ausfindig zu machen. Bislang haben alle möglich versuchten chemischen Mittel versagt. Als am wirksamsten hat sich von je der Arsenik gezeigt und ohne Zweifel sind wir in der Form des Atoxyls einen Schritt weitergekommen. Es wirkt besser da, wo es leichter in das Tumorgewebe eindringen kann, daher wohl die günstige Wirkung bei Lymphosarkomen. Hartes, unzugängliches

Gewebe*) hindert die Entfaltung des Medikaments. Ich bin für kombinierte Behandlung; es sind daher vorbereitend gewebsauflockernde innere Mittel anzuwenden. Wir müssen sehen, ob wir mit Fermenten weiterkommen. Mit langsamer Resorption kann der Körper fertig werden und ist eine bindegewebige Schrumpfung schließlich möglich. Eine schnelle lokale Verflüssigung des Tumors scheint jedoch wegen der schnellen Resorption von Zerfallsprodukten mit großer Gefahr verbunden zu sein (v. Leyden und Bergellsche Injektion mit Leberferment). Ganz recht, da wir sehen, daß Zerfall im Tumor schon mit einer Aufnahme schädlicher Stoffe ins Blut verbunden ist. Vor akuter Verflüssigung warnt folgerichtig auch schon Hansemann. — Es muß auch weiter abgewartet werden, wie sich die interessanten Versuche Biers mit Injektionen artfremden Blutes in der Tumormasse weiter günstig gestalten werden. Vielleicht kann sich auch hier noch einmal das kombinierte Vorgehen von Tumorinjektionen mit innerlichen resorbierenden Mitteln als nützlich herausstellen.

Eine Heilmethode wäre gut, dringend erwünscht — vermeiden ist besser. Der Hygieniker wird die **Prophylaxe** bei den Infektionskrankheiten immer höher stellen als die doch immer zweifelhafte Radikalheilung namentlich der chronischen Infektionskrankheiten. Mag man über die Tuberkuloseheilstätten denken wie man will, ich bin mit Cornet der Ansicht, daß die Desinfektion und Vernichtung des Sputums am wesentlichsten zur Verminderung der Tuberkulose beigetragen hat. Heilungen bei Tuberkulose und Krebs sind trügerisch. Dort weiß man nicht, ob alle Bazillen getötet, hier weiß man nicht, ob bei der Operation jeder Keim entfernt ist. Deshalb betone ich immer wieder die Prophylaxe und ich sollte meinen: In dubio pro prophylaxi. Ist es human, in zweifelhaften Fällen jemand von der Desinfektion abzuhalten auf Grund subjektiver Ansichten. Zweifelhafte Fälle von Infektionskrankheiten sollen doch auch mit Fug und Recht ebenso behandelt werden, wie sicher konstatierte. Was haben jene Geburtshelfer weiter geschadet, die Semmelweis Lehren verhöhnten. Ja hierbei, wo nicht einmal ein bestimmter Erreger des Kindbettfiebers bekannt ist, erreicht man Ungeahntes durch absolute Reinlichkeit. Nach dem heutigen Stand der Krebsforschung wird kein Chirurg, der mit Krebsmaterial zu tun hat, die Desinfektion — für überflüssig halten. Es scheint nicht gerade Zufall zu sein, daß in der letzten Zeit

*) Malgalhaes prüfte die Durchlässigkeit der Hirnhäute in Fällen von Trypanosomenerkrankungen bei innerlicher Anwendung von Arzneimitteln. Er kam unter anderem zu dem Resultat, daß Atoxyl in die Cerebrospinalflüssigkeit nicht eindringt.

mehrere Chirurgen von Magenkarzinom dahingerafft wurden. Deshalb auch beim Krebs, der geradeso wie die Tuberkulose schon früher einmal gesetzlich in einzelnen Staaten als eine ansteckende Krankheit angesehen worden ist — in Zukunft in dem von mir bezeichneten Sinne Desinfektion der Sekrete und Genuß einwandfreien Trinkwassers, einwandfreier roher Gemüse usw. Ich bin der Ansicht, daß wohl in einzelnen Fällen eine Ansteckung von Mensch zu Mensch stattfindet, daß aber die weitaus meisten Erkrankungen — in der Luft fliegt der Krebserreger nicht herum — durch Aufnahme eines ektogenen, in manchem Wasser und in manchem Erdboden vorhandenen Parasiten hervorgerufen wird, vielleicht auch durch Zwischenträger (Würmer), an die wir heute mehr denn je denken müssen. Die Frage einer künstlichen **Immunität** dürfte beim Menschen in weite Ferne gerückt sein. Es ist eine solche bei Tieren sicher konstatiert und sie läge auch beim Menschen nicht außer dem Bereich der Möglichkeit. Aber mit der Immunität ist es ein variabel Ding, von einer Schablone ist bei den Infektionskrankheiten keine Rede. Sie ist mehr am Platz ad hoc und bei den akuten*) als bei chronischen parasitären Krankheiten.

*) Eine erworbene oder künstliche Immunität bei parasitären Pflanzenkrankheiten scheint nicht zu existieren. Anscheinend wird ein Baum oder eine Pflanze, die von einer Infektionskrankheit befallen ist, nicht immun gegen weitere Infektionen. Meine daraufhin angestellten Versuche sprachen dagegen. Wenn man an einem von Krebs befallenen Apfelbaum an einem gesunden Zweige künstliche Infektion mit Sporen der *Nectria ditissima*, dem Erzeuger desselben, vornimmt, so sind die Neuinfektionen von Erfolg. Ein zweites Experiment machte ich mit der Kohlhernie. Ich säte Kohlsamen in Erde eines Blumentopfes, der mit Sporen des *Plasmodiophora brassicae* vermischt war. Nach einigen Wochen zog ich die Keimlinge aus. An den Wurzeln befanden sich einzelne kleine frische Tumoren. Von den tumorbesetzten Pflänzchen pflanzte ich darauf Exemplare in einen Blumentopf mit sterilisierter Erde und Exemplare in einem mit *Plasmodiophorasporien* enthaltender Erde. Nach einigen Wochen waren in dem ersten Topf neue Tumoren nicht entstanden, während in dem zweiten vielfach Wucherungen an anderen Stellen hinzugekommen waren. Derartige Schutzapparate, wie sie dem menschlichen und tierischen Organismus zu Gebote stehen, wie Antitoxinbildung, Immunität usw. scheint dem pflanzlichen Organismus zu fehlen. Ob es überhaupt möglich sein wird, Pflanzen in analoger Weise gegen Infektionskrankheiten immun zu machen, wie beim Mensch oder Tier, das muß dahingestellt bleiben. Der Wert der pflanzlichen Objekte käme dabei in Rücksicht. Dagegen hat sich ein anderer Weg als gangbar erwiesen. Mit den vielen Mitteln, welche gegen die Reblaus ankämpfen sollten, wurden auch solche empfohlen, welche den Weinstock durch Einbringen gewisser Flüssigkeiten in den Stamm, wie z. B. Terpentinöl, Alkohol, immun machen sollten. Das sind Illusionen. Aber als praktisch hat sich erwiesen die Auswahl und Kultur von Varietäten und Arten unserer Kulturpflanzen, die gegen gewisse parasitäre Pilze natürlich immun sind. So sind manche amerikanischen Reben (*Vitis vinifera*) gegen *Peronospora viticola* geschützt, so

Aber wir sind noch nicht am Schluß, noch nicht jenseits von Gut und Böse. Es gilt, noch mit den **gut- und bösartigen Tumoren** uns auseinanderzusetzen. Die Unterschiede sind in letzter Zeit recht schwankende geworden; es herrscht auf diesem Gebiet ein großer Wirrwarr. Grenzstreitigkeiten sind an der Tagesordnung, es ist die allerhöchste Zeit, daß die Ursache der Tumoren sich nach der ätiologischen Richtung aufhellt. Man sieht ein, daß die alten klinischen und anatomischen Merkmale nicht mehr standhalten, daß es nicht mehr

Vitis riparia gegen die Reblaus. Man hat nun europäische Rebensorten auf amerikanische Unterlagen gepfropft und damit reblaussichere Reben erhalten (Millardets Versuche). Und wie gegen *Phylloxera* Hybriden mit reblaussicheren Wurzeln geschützt sind, so gegen die *Peronospora* solche Hybriden mit peronosporasicheren Blättern. Jedenfalls sind dies Beispiele, wie manche Infektionskrankheit dadurch verhütet werden kann, daß man widerstandsfähige Arten eruiert, bastardiert und weiter benutzt. Wird man daraus einmal eine Lehre ziehen, durch Kreuzung Immunität von Menschenrassen zu erzielen?

Im übrigen ist die Bekämpfung und Prophylaxe von parasitären Pflanzenkrankheiten in ein erfreulicheres Stadium getreten. Der finanzielle Schaden, den gewisse Infektionskrankheiten ausüben, ist ein außerordentlicher. Bei den menschlichen und tierischen Seuchen ist die Bekämpfung verhältnismäßig eine leichtere. Die Jetztzeit geht mit allen Kräften daran, die epidemischen Krankheiten zu vernichten. Den chronischen Volksschädigern gilt vornehmlich ihr Kampf. Wir sehen die besten Erfolge. In absehbarer Zeit werden gewisse Infektionskrankheiten fast zum Verschwinden gebracht werden. Auf botanischem Gebiete ist der Kampf ein weitaus schwierigerer. Die ganze Art und Weise der Biologie und der Vermehrung sichern den Pflanzenparasiten die schnellste Verbreitung und machen eine radikale Vernichtung fast unmöglich. Hier ist eine allgemeine Desinfektion der Natur der Sache nach nicht angängig. Dennoch muß es das Bestreben sein, Hand anzulegen und die Ansteckung auf ein geringes Maß zu reduzieren. Als solche prophylaktischen Bekämpfungsmaßregeln bei landwirtschaftlich, forstlich und gärtnerisch wichtigen Infektionskrankheiten sind wirksam die Vernichtung und Entfernung von kranken Pflanzen und Pflanzenteilen, Ausschneiden, Entfernung von Pflanzen und Pflanzenteilen eines zweiten, von einem heterözischen Pilz befallenen Wirtes (Berberitzenstrauch), Sterilisation des Saatgutes, Bekämpfung laubbewohnter Pilze durch Überstäuben mit Schwefel und Bespritzen mit Bordelaiser Brühe, Anwendung antiseptischer Wundmittel, Schutz von Wunden, Vermeidung von disponierenden Lokalitäten und Gegenden, Vermeiden von Massenkulturen derselben Pflanzenart, Wechsel der Kulturpflanzen auf demselben Acker, Vermeiden der Nachbarschaft von Pflanzen, die heterözische Pilze bergen usw. Wir sehen, daß bei den gemeingefährlichen Krankheiten das internationale Vorgehen durchaus notwendig ist; erfreulich ist es, zu sehen, wie sich auch schon zum Bekämpfen von Pflanzenschmarotzern Gartenbesitzer zu gemeinsamen Schutzgenossenschaften zusammentun. So manche auf dem phytopathologischen Gebiete gemachte Erfahrung dürfte auch für die Bekämpfung der tierischen und menschlichen Seuchen zu verwerten sein, wie überhaupt das Ineinandergreifen von Phyto-, Tier- und Menschenpathologie immer mehr Gegenstand weiterer Forschung sein muß, — ein Punkt, den ich von jeher betont habe.

für alle Fälle möglich ist, aus dem histologischen Befund die Diagnose und Prognose zu stellen.

Als gutartig bezeichnete man im allgemeinen eine Geschwulst, die langsam wuchs, nicht zu Ulzeration neigte, nicht rezidierte, nicht metastatisierte, den Körper nicht schädigte, — als bösartig, die rapid wuchs, zur Ulzeration neigte, rezidierte, metastatisierte und zur allgemeinen Kachexie führte. Diese klinischen Unterschiede entsprachen im großen und ganzen anatomische: expansives und exstruktives sowie infiltratives und destruktives Wachstum, reifes sowie unreifes Geschwulstgewebe, schwach anaplastische und stark anaplastische Struktur, mehr typisches sowie atypisches Wachstum usw. Alle diese Kriterien aber bestehen heute nicht mehr zu Recht, gelten nicht für alle Fälle. Auch Hansemanns Unterschied, der einen Tumor, welcher anatomisch durch destruierendes Wachstum ausgezeichnet ist und Metastasen setzt, für maligne erklärt, hat sich nicht als durchgreifend erwiesen. Destruierendes Wachstum und Metastasenbildung sind nicht immer zusammen vorhanden; es gibt auch destruierende Neoplasmen, die nicht mit Metastasen einhergehen.

Es fragt sich, wie läßt sich diese Frage, wenn die klinischen und anatomischen Merkmale zur Unterscheidung nicht ausreichen, vom parasitären Standpunkt lösen?

A priori ist in ätiologischer Hinsicht das Generalisieren zu verwerfen. Ich halte den parasitären Standpunkt als den einzig richtigen, um für die Folgezeit eine Klassifikation der Geschwülste vorzunehmen. Die alten Namen werden sich freilich forterben, wie die alten Krankheitsnamen bei der Tuberkulose, Lupus usw. Scheinbar unentwirrbar liegt das große Gebiet der Tumoren vor uns, aber ich durchhaue den bisher unlösbaren gordischen Knoten mit einem Hieb und teile die Blastome in zwei Hälften, in **nichtparasitäre und parasitäre.***)

Bei dieser Einteilung lasse ich mich auch von den analogen, onkologischen Verhältnissen in der Botanik leiten; auch unter den botanischen Tumoren haben wir nichtparasitäre und parasitäre. Nichtparasitäre Geschwülste sind z. B. die Maserkröpfe. Diese repräsentieren bekanntlich mehr oder minder umfangreiche, räumlich begrenzte, kropfförmige Anschwellungen an der Seite der Stämme bei

*) Ich meine hier die wahren Neoplasmen. Die Granulationsgeschwülste bleiben hier außer Betracht, da ihre infektiöse Natur ja bereits klar gelegt ist. Wenn man das Wesen dieser Erreger näher ins Auge faßt, so muß man schon aus den tumorbildenden Eigenschaften derselben schließen, daß sie nicht bloß Bazillen gewöhnlichen Schlages repräsentieren. Nach meiner Vorstellung sind es akkommodierte Mycelpilze, worauf zum Teil auch die pleomorphen Formen hindeuten.

den verschiedensten Holzpflanzen (Rüster, Birke, Pappel, Erle, Eiche, Ahorn usw.); auch an der Borke der Stämme und an den Wurzeln können sie sich bilden. Sie bestehen wesentlich aus Holz, sind aber ebenfalls von meist verdickter Rinde bzw. Borke bedeckt; sie wachsen durch Vermittlung der Cambiumschicht in die Dicke, in beulen- oder kropfartiger Gestalt. Was die Struktur anbelangt, so stellt das Maserholz einen kraus und wirr geschlängelten Verlauf dar. Mit zunehmendem Alter werden die Kröpfe größer und erreichen unter Umständen den Umfang des Stammes. Sie beziehen ihr Nahrungsmaterial aus dem Stamm; dies bedeutet für die übrigen Teile des Baumes eine Entziehung von Nahrung. Bäume mit ungewöhnlich großen Maserkröpfen zeigen mitunter eine minderkräftige Vegetation. Kleinere tun gewöhnlich dem Baume nichts, ebenso wie kleine gutartige Tumoren beim Menschen der allgemeinen Ernährung keinen Eintrag tun. Der Maserwuchs wird gewöhnlich hervorgerufen durch örtliche Wucherung zahlreicher Adventivknospen. Frank läßt den gebogenen Verlauf der Holzfasern auch ohne Adventivknospen, durch eine veränderte Zusammensetzung des Holzes, durch eine abnorme Vergrößerung und Formveränderung der Markstrahlen bedingt sein. Jedenfalls liegt hier kein parasitärer Vorgang vor. Von den Maserkröpfen sind zu unterscheiden die Maserknollen; sie werden nur taubeneigroß; sind von kugelrunder Gestalt und befinden sich in der Rinde des Stammes (Holzkugeln). Genetisch hängt ihr Holzkörper nicht mit dem Stammholze zusammen, sondern sie entstehen unabhängig von der Cambiumschicht in der Rinde. Sie trifft man an bei den meisten Laubhölzern. Ihre Struktur ist masrig; sie erhalten ihre Nahrung aus der Rinde des Stammes. Auch hier kommen Parasiten für die Ätiologie nicht in Betracht. Eine den Maserkröpfen ähnliche Tumorbildung sind die Wurzelkröpfe der Äpfel- und Birnbäume, welche besonders am Wurzelhalse sitzen in der Größe von einer Haselnuß bis Faust- und Menschenkopfgroße. Sind die Tumoren sehr groß, so zeigt sich auch ein schwaches Wachstum des Stammes und der Äste, was wohl darauf zu schieben ist, daß die Kröpfe ein bedeutendes Nahrungsquantum absorbieren. Untersuchungen auf Vorhandensein von Parasiten sind negativ geblieben. Dazu kommen ferner in der Botanik die vielfachen Monstrositäten, Mißbildungen, teratoide Bildungen, wobei ebenfalls von parasitären Ursachen keine Rede ist. Im Gegensatz zu diesen aparasitären Neoplasmen gibt es aber in der Phytopathologie eine reiche Fülle von parasitären pflanzlichen Tumoren, deren wir bereits früher gedacht haben. Über alle Zweifel erhaben sind verschiedene Pilze die Ursachen zu diesen Hypertrophien. Im weiteren Sinne gehören zu

diesen Neubildungen die so verbreiteten Gallenbildungen, als deren Erzeuger Pilze oder Tiere sichergestellt sind. Derselben haben wir früher eingehender gedacht. Ich möchte hier einen Punkt einschieben, der nach meiner Ansicht in onkologischer Hinsicht noch nicht die gehörige Würdigung und Beachtung erfahren hat, das ist die äußere Gestalt der Geschwülste. Wie oft das gleiche Symptom durch verschiedene Ursachen bedingt sein kann, z. B. die Gelbsucht, so kann auch ein gleichartiges Aussehen einer Geschwulst bei verschiedenen krankhaften Prozessen vorkommen. So z. B. haben wir das blumenkohlartige, polypöse Aussehen bei verschiedenen Erkrankungen, dem karzinomatösen, sarkomatösen, papillomatösen Prozeß usw. Parasitäre und nicht parasitäre Ursachen vermögen ähnliches zu erzeugen. Analoges zeigt sich in der Botanik. So gibt es an mehr krautartigen Pflanzen, z. B. den Wruken, tumorartige Anschwellungen, welche denen der parasitären Kohlhernie sehr ähnlich sind. Interessant sind die vielgestaltigen Gallenformen (ca. 2000 Formen). Aber ein und dieselbe Gallenform findet man oft von verschiedenen Gallenbildern erzeugt.

Bei Erörterung der Frage über die Benignität und Malignität der Tumoren erscheint es mir notwendig, auseinanderzuhalten **das Bösartigwerden einer Geschwulst und den Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Neubildungen.**

Als Anhänger der parasitären Theorie kann ich eine Änderung des Zellcharakters nach der malignen Richtung im Sinne eines *Deus ex machina* nicht gelten lassen; auch nicht im anarchistischen Sinne, wie neuerdings Debove will. Wir haben keinen stichhaltigen Beweis für eine solche Wesensalteration. Warum werden nicht alle gutartigen Tumoren bösartig? fragt man immer wieder. Die klinische Seite allein kann hier nicht in Betracht kommen; daß unter Umständen auch ein gutartiges Blastom wie Lipom, Fibrom, Papillom durch seinen lokalen Sitz, durch Behinderung einer wichtigen Körperstelle an Ostien maligne werden kann, liegt auf der Hand. So können auch unter Umständen die sonst ganz unschädlichen Miescherschen Schläuche schädlich werden, wenn sie im Kehlkopf sitzen. Lubarsch spricht von „gutartigen Karzinomen und Sarkomen“. Das ist nicht zu bestreiten. Es kann auch eine destruierende Neubildung für immer gutartig bleiben, wenn sie abgekapselt ist. Gerade auf die Abkapselung lege ich großes Gewicht. Von den Schutzmitteln des Körpers, der Phagozytose, den Antitoxinen usw. macht der Körper bei den Tumoren vielfach Gebrauch. Freilich nicht immer gelingt es ihm, eine Geschwulst abzukapseln. Im allgemeinen aber kann man annehmen, daß bei langsamem Wachstum er mit einer bindegewebigen Kapsel dem weiteren Vordringen der

fremdartigen Wucherung einen Damm setzt. Besser wird er bei gutartigen Tumoren damit fertig, aber auch bei malignen Neoplasmen finden wir nicht selten eine Abkapselung. Einge kapselt können auch giftige Stoffe nicht so leicht in die Geschwulstträger dringen, auch zur Metastasenbildung ist nicht so leicht Gelegenheit gegeben. So sehen wir Kankroide oft jahrelang bestehen, ohne deletäre Nebenerkrankungen. So sind auch die Basalzellenkrebse eine verhältnismäßig gute Sorte von Krebsen. Hierbei wird allerdings mehr die klinische Seite ins Auge gefaßt. Anders sehe ich die Sache vom ätiologischen Standpunkt an. Bösartig werden kann eine Geschwulst später, die von vornherein schon einen malignen Parasiten enthält oder zu der ein maligner Parasit als Plus dazukommt. Das was man gutartig nennt bei einem späteren bösartigen Tumor betrachte ich als ein gutartiges Vorstadium. Schon Virchow sprach von einem unschuldigen Stadium des Sarkoms. Wie ich schon früher auseinandersetzte, ist das erste Ansiedlungsstadium des Parasiten mehr als ein symbiotisches Verhältnis zwischen Wirt und Parasit aufzufassen. Auf kleinem Territorium, nur wenig Nährzellen produzierend, abgeschlossen vom Blutstrom, ohne Unterstützung von vaskularisiertem Bindegewebe usw. geht die Wucherung nur langsam vor sich. Stellen sich aber bessere Lebensbedingungen ein, ist der Anschluß an die Zirkulation und den Saftstrom erreicht, kommen hyperämische, traumatische, chemische, physikalische Reize hinzu wird je nach dem lokalen Milieu auf einmal das Wachstum des Tumors stärker, so wird er bösartig durch seine Größe und den damit untrennbar verbundenen Zerfall, sowie die Mischinfektion von Bakterien. Bei einem später bösartig werdenden Fibro-, Lipo-, Chondro-, Osteosarkom usw. aber erkläre ich mir den Hergang schließlich genetisch so, daß derselbe Parasit zuerst in Bindegewebs-, Fett-, Knorpel-, Knochenzellen gerät, anfangs dort nur geringe Erscheinungen macht, bis er später in das Stadium der schrankenlosen Wucherung übergeht. Dies wäre eine Art Panätiologie; aber wohlverstanden nur für die malignen parasitären Tumoren.

Anders bei dem Übergang der von Haus aus gutartigen Neoplasmen in ein bösartiges Stadium. Auffallend ist hier das plötzliche Bösartigwerden. Nach meiner Vorstellung gelangt hierbei ein maligner Parasit in eine gutartige Geschwulst sei es in ein Embryom oder Teratom, sei es in ein gutartiges Papillom, Adenom usw. Nichts steht dem entgegen, anzunehmen, daß ein solcher Parasit durch den Blutstrom ebenso in die Gefäße eines Neoplasmen wie in normale Gewebe gelangen kann. Ja, das Geschwulstgewebe scheint sogar von dem Parasiten bevorzugt zu werden und einen besseren Nährboden zu bilden. Öfters ist darauf hin-

gewiesen worden, daß an einem Individuum mehrfach histologisch verschiedene Tumoren nebeneinander vorhanden sein können — man hat gesagt, manche Menschen besitzen eine Art Geschwulstdisposition. Dem ist so. Es gibt Beispiele, wo 4—5 Tumoren in einem Körper, ja mehrere in einem Organ bei der Sektion gefunden wurden, die gleichsam, wie Hansemann sich ausdrückt, ein onkologisches Museum darstellen. Es ist aber auch ferner mehrfach festgestellt, daß Karzinome in gutartige Tumoren metastasiert haben, wie z. B. beschrieben ist eine Metastase eines primären Lungenkrebses in einem Uterusmyom, eine Metastase eines papillären Zystokarzinoms d. r. Ovarium in einem großen Fibromyom des linken Eierstocks. Läßt man einen Parasiten als plus eindringen, so würde auch verständlich, warum bei gutartigen Embryomen, Mischgeschwülsten nur ein Gewebe in karzinomatöse oder sarkomatöse Wucherung gerät, d. h. die Stelle des Tumors, worin der Parasit seinen Sitz aufgeschlagen und wo er sich an das betreffende Gewebe akkommodiert hat.

Es gibt unzweifelhaft im menschlichen und tierischen Körper Neoplasmen nicht parasitärer Natur. Niemand kann bestreiten, daß eine Reihe von Tumoren von ausgeschalteten oder verworfenen embryonalen Zellen ihren Ausgang nehmen, wie Zysten, zystische und solide Embryome, Naevi, Angiome, teratoide Geschwülste, Mischgeschwülste usw. Hierbei spielen offenbar entwicklungsgeschichtliche Störungen eine Rolle. Je nach der Zeit, in der solche Störungen und Verlagerungen stattfinden, sind die drei Keimblätter beteiligt. Zu solchen Wucherungen kann es schon während der Embryonalzeit kommen, bald post partum oder im späteren Alter. Von Parasiten kann hier ja gar keine Rede sein. Wie wäre dies auch denkbar, wenn in einem Organ ein Tumor erscheint, dessen Gewebe dort sonst gar nicht vorkommt. Daß besonders die Sexualorgane dazu disponieren, wie Hoden, Eierstock usw. ist hinreichend bekannt. Es ist unerfindlich, wie jemand bei den Embryomen und teratoiden Tumoren an parasitäre Organismen denken kann. Oder will etwa jemand einen crinogenen oder einen dentogenen Mikroben konstruieren. Sehen wir nicht auch in der Botanik solche teratoiden Geschwülste, wo doch ebenfalls an parasitäre Ursachen gar nicht zu denken ist?

Ich gehe hier auf die auf Keimausschaltungen und Entwicklungsstörungen zurückzuführenden Mischgeschwülste nicht näher ein. Die Wilmsschen Ideen haben hier im großen und ganzen eine befriedigende Erklärung gegeben. Aber auch sie passen nur für einen bestimmten Teil der Tumoren, nicht für alle. Was ihr grobanatomisches Aussehen anbelangt, so treten sie, abgesehen von den Cysten und teratoiden Bildungen, im Innern von Organen als scharf umschriebene, oft auch

eingekapselte, knotige oder knollige Geschwülste auf. Konsistenz, Farbe, histologische Struktur sind naturgemäß sehr variabel. Im allgemeinen wachsen sie langsam und expansiv, belästigen die Nachbarschaft nur durch Druck und Zerrung, bilden keine Rezidive und keine Metastasen. Aber ein Teil derselben zeigt auch maligne Eigenschaften; nach meiner Ansicht kann man aber von einer Malignität bei ihnen nur im klinischen Sinne reden. Es zeigt sich diese durch starkes infiltrierendes Wachstum, Rezidivfähigkeit nach unvollkommener Exstirpation, durch Metastasenbildung, verbunden mit Abmagerung und schließlichem Verfall. Da wo durch anatomische Verhältnisse ihrem Wachstum kein Halt geboten wird, wachsen sie auch infiltrierend, da wo Teile nach Exstirpation stehen geblieben sind, können sie rezidivieren und da wo Teile in die Blutgefäße wachsen, werden auch Zellen verschleppt. Sicher können Teratome und Mischgeschwülste als solche Metastasen erzeugen. Alles dies aber bildet noch nicht das Bild des Krebses und Sarkoms, der malignen Tumoren. Bei tieferer Vergleichung ist das Bild der Malignität bei Mischgeschwülsten ein wesentlich anderes. Bei letzteren wachsen mehrere Geschwulstkomponenten, es handelt sich meist um Wucherung ausgeschalteter embryonaler Keime in den Sexual- und Urogenitalorganen, denen a priori eine große Wachstumsenergie innewohnt. Das Verhältnis des Stromas zum Parenchym ist ein anderes, es handelt sich nicht blos um zwei Gewebe; bei den Mischgeschwülsten kommt es schließlich zu einer Differenzierung der Gewebsarten, während wir es beim Karzinom mit einer Entdifferenzierung zu tun haben. In dem Tumorgewebe der Mischgeschwülste finden sich nicht die charakteristischen Nekrosen; die Metastasen sind histologisch anderer Natur, sie erfolgen sehr selten auf dem Lymphwege; die Transplantation von Tumormaterial von Embryonen ist nicht möglich ad infinitum wie bei den transplantablen Mäusekrebsen usw.

Wie es nicht bakterielle und bakterielle Entzündung gibt, so gibt es auch eine nicht bakterielle und bakterielle entzündliche Hyperplasie. Den Unterschied zwischen infektiösen Granulationsgeschwülsten und wirklichen Blastomen habe ich hinsichtlich der histologischen Struktur und der Metastasenbildung schon früher erörtert. Die äußeren Formen der Geschwülste können, wie wir gesehen haben, sehr ähnlich sein, ob entstanden aus parasitärer oder nicht parasitärer Ursache. Ich bestreite nicht, daß im Anschluß an entzündliche Hyperplasien Papillome und Adenome entstehen ohne Mitwirkung von Parasiten, aber äußerlich ähnliche Bildungen können auch durch Mikroben verursacht werden. Wir haben uns so daran gewöhnt, da wo Parasiten tätig sind, an ent-

zündliche fieberhafte Reaktion zu denken, daß es uns schwer wird, einen Neubildungenprozeß, der ohne Reaktion und ohne Fieber verläuft, als parasitär vorzustellen. Wir sehen die Mischgeschwülste ohne Reaktion und ohne Fieber entstehen und wachsen, es fragt sich, kann es eine Geschwulstbildung geben, die in gleicher Weise fieber- und reaktionslos auftritt, und dennoch durch einen Parasiten verursacht wird. Das kommt nach meiner Ansicht vor, aber das ist nur möglich durch ein ganz anderes Verhältnis zwischen Parasit und Gewebe, — durch das **symbiotische Verhältnis**, wie ich es früher auseinandergesetzt habe. Das bedeutet eine neue Auffassung des Krebsprozesses.

Ließ sich also nicht bestreiten, daß es gutartige nicht parasitäre Tumoren gibt, sei es aus verlagerten Keimen entstandene, sei es im Anschluß an entzündliche Hyperplasien entstandene, so bin ich dennoch der Ansicht, daß auch gutartige parasitäre Tumoren existieren. Zu dieser Annahme zwingt mich das multiple Auftreten derselben. Ohne Frage können sich auch mehr verlagerte Keime ereignen und daran anschließend mehr Tumoren sich entwickeln — sehen wir dies doch bei den Balgeschwülsten auf dem Kopf, bei den Enchondromen — aber die ganz außerordentliche Zahl mancher dieser Tumoren, wie bei Fibromen und Papillomen (zuweilen zu Hunderten und Tausenden) fordern förmlich heraus an einen Parasiten zu denken, der sich auf hämatogenem Wege verbreitet und die Hautdecke massenhaft befällt. Bei den Tieren kommt eine Stallpapillomatose vor. Wir wissen, nach den experimentellen Untersuchungen von Lanz, daß Warzen sicher übertragbar sind. Auch von anderen gutartigen Tumoren sind Transplantationen gelungen. Das postuliert ein *Contagium vivum*. Das fieber- und entzündungslose Wachstum derselben läßt auf ähnliche tumorbildende Mikroben schließen wie bei den malignen Tumoren. Und wir werden nicht fehlgehen, wenn wir ebenfalls Zellschmarotzer der von mir bezeichneten Art verantwortlich machen. Wir wissen, daß es in jeder Klasse von Erregern harmlose und virulente gibt; wir haben harmlose und virulente Chytridiaceen kennen gelernt, mit schwacher und starker Proliferationskraft. Und wie wir unter den akuten Exanthemen höchst virulente und mehr harmlose Krankheiten haben, so bin auch ich der Ansicht, daß unter den in Betracht kommenden tumorbildenden Parasiten gutartige und böseartige Vertreter vorhanden sind.

Eine den malignen Tumoren demnächst schädliche Tumorart sind die **Uterusmyome**. Sie repräsentieren eine Crux des weiblichen Geschlechts. Soll doch nach Fritzsche schon die zehnte bis zwölfte Frau daran leiden. Mag diese Zahl vielleicht zu hoch gegriffen sein, die Uterusmyome bleiben für die Trägerinnen nichts Gleichgültiges. Sie

geben zu lebensgefährlichen Blutungen, zu zahlreichen Operationen Veranlassung, eine nicht geringe Zahl der Frauen geht daran zugrunde; — wahrlich ein Grund, daß man diesem Frauenleiden in Zukunft energisch zu Leibe geht. Der prophylaktische Zug der heutigen Medizin wirft die Frage auf, ob auch sie etwa vermeidbar sind. Das hängt von unserer Kenntnis der Ursachen ab. Davon wissen wir freilich zurzeit nichts Sicheres. Schlägt man die neuesten Handbücher der Gynäkologie auf und studiert das Kapitel: Ätiologie, da heißt es: Non liquet. Statistisch weiß man, daß Myome angeboren nicht vorkommen und die beiden ersten Dezennien davon verschont bleiben; sie pflegen in den zwanziger bis vierziger Jahren zu entstehen. Das läßt sich wohl nicht bestreiten, daß für die Adenomyome Reste des Gartnerschen Ganges oder Absprengungen des Müllerschen Ganges von Bedeutung sind; ob aber für die gewöhnlichen Myome eine Anlage in Betracht kommt, steht dahin. Wie überhaupt bei den wirklichen Neoplasmen, macht man Irritanten verantwortlich. Welcher Art der Reiz aber ist, ist völlig unklar. Traumatische, chemische, physikalische Reize werden hierbei nicht angeführt, vielmehr treten hier naturgemäß hyperämische Reize in den Vordergrund, Cohabitation, Masturbation usw. Die Frage der Sterilität, Verheiratung und Nichtverheiratung, der gonorrhöischen und luetischen Infektion sind diskutiert worden, ohne in betreff des Reizes zu einem Abschluß zu kommen. Gibt es auch einen parasitären Reiz? Gestreift ist derselbe worden, Gottschalk hat einen solchen angenommen, Vedeler wollte ein Myomprotozoon gefunden haben usw. Eine Reihe von Momenten, das multiple Auftreten, das regionäre Auftreten kleinerer und größerer Myome, die oft massenhaften Rezidive, der Umstand, daß wir auch muskulophile Parasiten kennen usw. lassen einen Parasiten nicht außer dem Bereich der Möglichkeit erscheinen. Bei den statistischen Recherchen über frühere Infektion, Masturbation, sexuelle Reize usw. kommt nichts Ordentliches heraus; aber ich habe ein anderes Moment im Auge, weitere Anhaltspunkte für die Ätiologie zu gewinnen, entsprechend meiner realen Denkweise, die geographisch-statistische Methode. Über die geographische Verbreitung des Uterusmyoms weiß man zurzeit nichts genaues; auf ein Uterusmyom à deux habe ich es zwar hierbei nicht abgesehen, auch nicht auf Myomhäuser, aber ich möchte gern in Erfahrung bringen, ob in manchen Ländern das Uterusmyom häufig, in manchen selten ist oder fehlt. Man sagt, die Negerfrauen leiden sehr viel daran. Das ist bislang nicht erhärtet. Aber wenn sich herausstellen sollte, daß ganz erhebliche geographische Unterschiede obwalten sollten, so wäre dieser Faktor für mich ein Anlaß, allen Ernstes an eine parasitäre Ursache zu denken. Denn es

ist nicht abzusehen, warum so allgemein menschliche Dinge, die doch das ganze Menschengeschlecht betreffen, so ungleiche Wirkungen auf den Uterus ausüben, warum die Absprengung und Verlagerung der Keime, intrauterin und extrauterin, so verschieden bei den Frauen sein sollten, da doch die Mißgeburten überall, wo Kinder geboren werden, sich in gleicher Weise ereignen. Auf daher zu einer Enquete über die geographische Verteilung des Uterusmyoms auf der Erde und weiter auf zur Untersuchungsmethode der Mazeration und Fortzüchtung, zur experimentellen Transplantation! Dann wollen wir weiter vom Myom reden.

Ebenso halte ich die ätiologische Erforschung der Polypen, dieser so häufigen Plage und je nach dem Sitz nicht ungefährlichen Krankheit des Menschengeschlechts, für ein dringendes Bedürfnis. Hierbei kommen kongenitale, physikalisch-chemisch-mechanische Ursachen höchstwahrscheinlich in Betracht. Aber das multiple Auftreten an manchen Orten, im Magen und Darm, fordert auch eine parasitäre Entstehungsweise heraus. Desgleichen die Lipome und die anderen multiplen Tumoren. Und schließlich verdienen wohl die leukämischen Tumoren ihrer so dunklen Ätiologie entrissen zu werden und postulieren eine planvolle systematische Inangriffnahme der speziellen Erforschung.

Kapitel V.

Die Errichtung eines onkologischen Instituts.

Es ergibt sich von selbst, daß auch die gutartigen und anderen Tumoren mit in den Kreis der Studien gezogen werden müssen — und das ist nur möglich in einem onkologischen Institut, einem Institut, das der Erforschung der malignen und benignen, der parasitären und nichtparasitären Neoplasmen gewidmet ist.*)

Über die Notwendigkeit eines onkologischen Institutes kann kein Zweifel sein. Unter den Krankheiten des Menschengeschlechts beanspruchen die krankhaften Geschwülste, welcher Art sie auch seien, wegen der vielfachen damit verbundenen Schädlichkeiten, Unbequemlichkeiten und Gefahren, das allgemeinste öffentliche Interesse. Unaufhaltsam schreitet die Prophylaxe fort, und in der Folgezeit wird man auch von einer Tumorphylaxe reden. In augenscheinlicher Weise sehen wir die nicht bakteriellen Krankheiten und Unfälle dank der vorbeugenden Maßregeln abnehmen, besonders bei den Infektionskrankheiten ist es gelungen, durch Klarlegung der Ursachen Mittel zur Verhütung und Heilung ausfindig zu machen. Mit wahrhaft großartigem Organisationsgeschick geht man in der Zentrale an das Werk und mit fast mathematischer Sicherheit arbeiten die zuständigen medizinisch-amtlichen Organe beim Ausbrechen von Seuchen. Nach wie vor sind jedoch die Ursachen der wahren Geschwülste in Dunkel gehüllt; hier fehlt es an der grundlegenden Handhabe zur Prophylaxe. Ich bin nun zwar nicht der Hoffnung, daß das, was die Natur in ihrem ewigen Streben nach Variation beim Aufbau ihrer Organismen unzertrennbar damit — denn allem Erschaffenen haftet auch das Pathologische an — an abnormen Bildungen hervorbringt, sich je wird ganz ver-

*) Philanthropisch gesinnt, bin ich der humanitären Seite der Krebsbekämpfung schon frühzeitig nahegetreten. In meiner Schrift: „Die Errichtung von Krebsheimen“ habe ich auch zuerst die Frage einer „Fürsorgestelle für Krebskranke“ angeregt.

hüten lassen, aber zweifellos sind ein großer Teil der Tumoren vermeidbar, sobald ihre verschiedenen Ursachen klar gelegt sein werden. Wohl sind in letzter Zeit in verschiedenen Ländern Krebslaboratorien und Krebsinstitute ins Leben gerufen worden, aber nirgends ist es trotz eifrigen Bemühens gelungen, das Rätsel der Geschwulstetiologie zu lösen. Erklärlich. Der moderne Krebsforscher muß in sich vereinigen den Bakteriologen, den Protozoologen, ebenso den Sporozoologen und Mycologen. Wie will jemand an diese äußerst schwierige Materie herangehen, dem dazu die Vorkenntnisse auf diesem Gebiete fehlen, dem man beim dritten Wort anmerkt, daß die analogen botanischen, onkologischen Verhältnisse ihm völlig fremd sind, die Eigenart der Erreger der parasitären Wucherungen lauter böhmische Dörfer sind. Dazu gehören jahrelange Vorarbeiten, auch der fachmännische Botaniker oder Phytopathologe kann nicht viel nützen, da ihm bei der Beurteilung der medizinische Hintergrund fehlt. Wirklich nützen kann nur der mit dem Wesen der menschlichen Geschwülste und des Krebses innig vertraute medizinische Phytopathologe. Erst auf Grund dieser beiderseitigen gründlichen Kenntnis lassen sich weitere Anhalts- und Vergleichspunkte finden. Bei dieser Sachlage ist daher auch etwas wirklich Brauchbares bis jetzt nicht herausgekommen. Wie wird eine Zelle zur Krebszelle, das ist hier die Frage. Mögen sich durch frühzeitige Operation die Heilungserfolge in der letzten Zeit besser gestaltet haben — das ist aber unabhängig von der Ätiologie —, so zeigt doch die rauhe Wirklichkeit des Lebens, daß Tausende von Menschen, hoch und niedrig, jahraus jahrein nach wie vor ins Grab sinken und niemand Antwort geben kann auf die Frage: Wie habe ich mir diese Krankheit zugezogen? Was nützen alle die hochgepriesenen sogenannten Ergebnisse? — In Wahrheit heißt es im praktischen Leben anders. Das tritt so recht zutage, wenn ein Arzt selbst an Karzinom erkrankt. Ich bin zu der Überzeugung gekommen, daß die von den heutigen Forschern beschrittenen Wege nicht zum ersehnten Ziele führen können. Der Betrieb auf diesem Gebiete ist so verwachsen mit einseitigen Vorstellungen der orthodoxen Bakteriologie, die Verhältnisse in der Morphologie sind so verwirrt, die Ansichten theoretisch so auseinandergehend, daß ein medizinischer Dernburg am Platze wäre, der mehr vom praktischen Standpunkt zielbewußt und nach einem einheitlichen Plane an die Sache herangeht, unbeirrt um der Parteien pro und contra, der die unnützen Arbeiten von den Aussicht auf Erfolg versprechenden scheidet.

Ich habe die Erforschung der Geschwülste zu meiner Lebensaufgabe gemacht und begonnen, durch unablässiges Studium der parasitären Lebewesen sowie durch unausgesetzt angestellte Vergleichen

in der Pflanzen-, Tier- und Menschenpathologie neue Forschungswege zu betreten. Das Einfache und weniger Komplizierte — sagte ich mir — muß erst erforscht, erst die Analoga untersucht werden, ehe das Schwierigere vollständig geklärt werden kann. Eins muß dabei in das andere greifen. Es ist freilich hemmend, nicht im Besitz der dazu notwendigen kostspieligen Einrichtungen zu sein und nur nebenamtlich arbeiten zu können.

Zur Weiterführung und zum Abschluß des bisher Erreichten bedarf es eines besonderen umfassenden Instituts, das mit allen Forderungen der Neuzeit ausgerüstet und nach einem eigens erdachten Plane zu errichten ist. Es muß enthalten außer einer mikroskopischen, pathologisch-anatomischen, biologischen, chemischen, bakteriologischen, therapeutischen eine statistische Abteilung, sowie neue Abteilungen für experimentellen Parasitismus, Fermentologie, Pigmentologie*), Teratologie verbunden mit einer Krankenabteilung, mit Viehställen, Vogelhäusern und Bassins. Ich behalte mir weiteres darüber vor. Die mannigfachen Geschwülste aber sind in allen Kontinenten verbreitet, da hat fast jedes Land seine eigenen Gewächse, da gibt es die *Verruga Peruviana*, die *Framboesia tropica*, die Nasengeschwulst im Tropenlande (Gunda), die Ohrgeschwulst von Nepal und zahlreiche andere Geschwülste unbekannter Ätiologie.

Ein solches Institut, das dem gesamten Menschengeschlecht zugute kommen soll, könnte, dem Zuge der Zeit entsprechend, nur ein internationales sein, das jedem Onkologen seine Pforten öffnet. Eine

*) Farbstoffe sind bei den Pilzen außerordentlich verbreitet. Nur ein geringer Prozentsatz ca. 8–10% ist nicht pigmentbildend. Unter manchen Klassen, wie den Rost-, Bauchpilzen sind sämtliche Vertreter gefärbt. Auch die meisten Phycomyceten produzieren Pigmente. Unter den Chytridiaceen lernten wir auch pigmentbildende Vertreter kennen. Man unterscheidet gelbe und gelbrote Farbstoffe lipochrom- und nicht lipochromartiger Natur, rote, grüne, blaue, violette, braune, schwarze, oft zeigen sich verschiedene Kombinationen von Farbstoffen. Es gibt wasserlösliche und nicht wasserlösliche Pigmente. Nur ein geringer Teil derselben ist chemisch genau untersucht; hier eröffnet sich dem Chemiker noch ein reiches Arbeitsfeld. Ebenso ist wenig erforscht ihr Verhalten im Tierkörper, sie besitzen die Fähigkeit, auch im Tier- und Menschenkörper Farbstoffe zu erzeugen. Wir kennen im Organismus eine Reihe von pathologischen Pigmentierungen, wie braune, schwarze, die auf nicht hämatogene Ursache zurückzuführen und noch un- aufgeklärt sind. Auch hier ist der experimentelle Parasitismus am Platz, durch künstliche Einverleibungen von Pigmentpilzen im Tierkörper ihr Verhalten zu eruieren. Derartige Untersuchungen werden auch Licht werfen auf die Pigmentumoren. Mit Rücksicht auf die Abwesenheit von Eisen und Gegenwart von Schwefel usw. nehme ich bei den Melanosarkomen einen endozellulären aktiven Ursprung des Farbstoffes an. Auch die Chlorome deuten darauf hin.

internationale Geschwulstforschung ist daher anzubahnen. Es soll ein Werk sein freier Liebestätigkeit, ein Werk des Friedens, und welcher philanthropisch gesinnte Mensch könnte der Realisierung einer solchen großzügig geplanten Stätte vom Standpunkt kleinlicher Eifersüchteleien sowie des National- und Kontinentalpatriotismus sich entgegenstellen wollen?*)

Es ist merkwürdig in der Geschichte der Wissenschaften, zu sehen, wie öfters Nichtfachgelehrte den Anstoß zur Errichtung wissenschaftlicher Institute gegeben haben, indem sie sich dabei mehr vom praktischen Gesichtspunkt leiten ließen. Ob die Welt schon heute in so elektrischem Lichte strahlen würde, wenn nur fachmännische Physiker die Sache weiter verfolgt hätten, möchte wohl zu bezweifeln sein. Ich bin ein unerschütterlicher Vertreter der Anschauung, daß nur die Verbindung von Theorie und Praxis, ihr beiderseitiges Ineinanderarbeiten die wahren Fortschritte in den menschlichen Einrichtungen und in der menschlichen Erkenntnis zeitigt. Daher meine reale Denkweise, die in allen meinen Schriften wiederklingt. Eigentlich von dem Wunsche beseelt, ein akademischer Lehrer zu werden, möchte ich es doch nicht beklagen, bislang mit dem wirklichen Leben in Verbindung geblieben zu sein. Denn die Beobachtung mitten im Leben gab immer wieder neue Anregung zu neuen Ideen und neuen Kombinationen. Die in mannigfaltige und verschiedene Spezialfächer zerklüftete akademische Medizin hat es mehr mit begrenzten Gebieten zu tun. Es mag kein Zufall sein, daß zwei nicht den akademischen Reihen angehörende Mediziner, zwei Medizinalbeamte, auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten die Initiative ergriffen und einen vollständigen Umschwung der Dinge hervorgebracht haben, R. Koch und L. Pfeiffer. Der eine hat eine ganz neue Wissenschaft geschaffen, die erst sichere Grundlagen zu unseren heutigen seuchenbekämpfenden Maßnahmen gegeben hat; ihm ist es vergönnt gewesen — berufen hat ihn freilich nicht die akademische Medizin, sondern dies bleibt ein unvergänglicher Ruhmes-titel des Reichsgesundheitsamtes —, seine Vorarbeiten in vergrößerten und viel reicher ausgestalteten Verhältnissen weiter fortzusetzen zum größten Segen der Menschheit. C'est créer des talents que de les mettre en place. Hier kam die tatsächliche Herstellung der Reinkulturen mittelst des festen Nährbodens außerordentlich zu Hilfe. So

*) Es gilt Menschenleben zu sparen. Schon jetzt ließe sich bei der außerordentlichen Wichtigkeit und zur **schnelleren** Erforschung der Geschwülste im Reichsgesundheitsamt eine kleine onkologische Abteilung in der Protozoenabteilung einrichten. Denn da stehen schon, ähnlich wie in dem von mir geplanten Sinne, gute Hilfsmittel zur Verfügung, Ställe, Geflügelhäuser, Bassins usw. Außerdem ist Konnex mit der Pflanzenabteilung ermöglicht.

schnell ließ sich die Sache bei den protozoischen Erregern nicht machen. L. Pfeiffers Verdienste lassen sich nicht so hoch anschlagen und doch wird sie der Tieferdenkende keineswegs gering bewerten, wenn er von dem Grundsatz ausgeht, daß das Anregen zu neuen Ideen ebenfalls in der Wissenschaft schon von dem allergrößten Vorteil ist. Unstreitig ist L. Pfeiffer, unbeirrt um die Schulmedizin, mit größter Energie und Fleiß für eine andere Klasse von Erregern in Deutschland eingetreten, hat ein zahlreiches Material zusammengetragen und der neueren Protozoenforschung die Wege geöffnet, die heute so siegreich vorwärts schreitet. Wer diese Lebewesen näher kennt, weiß, daß es auf diesem Gebiet nicht so leicht ist, „fertige Ware“ zu liefern. Man kann sich nicht durch Reinkulturen kontrollieren. Das will wohl bedacht sein. Es ist irrig, von unklaren Ideen L. Pfeiffers usw. zu reden; hat nicht jede Wissenschaft mit unklaren Ideen angefangen und arbeitet sich nicht jeder Forscher selbst aus unklaren zu geklärteren Vorstellungen allmählich durch? Ich wenigstens halte meine früheren Arbeiten nur für zeitweilige Niederschläge meiner Anschauungen. Alles Naturkennen ist und bleibt Entwicklungserkennen. Es will mir nicht richtig erscheinen, wenn ein Vertreter der pathologischen Anatomie an einer Stelle äußert, „merkwürdigerweise genießt L. Pfeiffer auf dem Gebiet der Protozoen eine gewisse Autorität“. Es ist doch aber **Tatsache**, daß die akademische Medizin die Bakterien- und Protozoenforschung nicht inauguriert hat. Man hat L. Pfeiffer nicht Gelegenheit gegeben, seine reichen Vorkenntnisse und praktischen Erfahrungen in einem Institut fortzusetzen und mit besseren Hilfsmitteln zu vervollkommen. Die unbestreitbare Tatsache zeigt, daß zwei **praktische Medizinalbeamte** den Anstoß zu ganz neuen Forschungen hinsichtlich der ansteckenden Seuchen gegeben haben. Mit der Zellulärpathologie wären wir doch nicht so weit. Quis est qui nesciat, quis est qui non intelligat?

Was ist daran schuld? Schablone und Schablonendenken, sowie die übertriebene Vorstellung von der Fachgelehrsamkeit. So herrlich weit wir es auch in der Medizin gebracht haben, und so sehr jeder vor dem hoch entwickelten technischen Können die größte Hochachtung hegen muß, — auf dem weiten Felde der Medizin sehen wir noch viele Vorurteile. Der akademischen Medizin besonders hängen von früher her noch alte Zöpfe an, die in die moderne Zeit nicht mehr hineinpassen. Die praktische Vernunft jedoch, — und dem Zeitalter derselben gehen wir doch zweifellos entgegen — wird auch diese noch abschneiden, einen nach dem andern. So verlangt es die progressive Entwicklung zum Besseren.

Abgesehen davon, daß die Fachgelehrsamkeit die Bestrebungen anderer, die nicht Assistenten gewesen sind, von der Seite ansieht —

dafür gibt ja die *Bacteriologia incipiens* so drastische Beispiele — tritt sie der *veritas fens* sogar hindernd in den Weg durch schablonenhaftes Festhalten an den alten für wahr gehaltenen Anschauungen. Wie in den Großstädten in den Schienen die Wagen auf- und abrollen, so pflegen auch die Ideen in den geistigen Schienen auf- und abzurollen. Es fehlt die wirkliche Naturbeobachtung. Sechs Wochen Gebirge, Wald und See genügen nicht, um ein tüchtiger Naturbeobachter zu werden, um das wirkliche Volksleben kennen zu lernen.

Man wird sich immer mehr davon überzeugen, daß die Hochschulen und Institute mit aus der Praxis hervorgegangenen Gelehrten durchsetzt werden müssen. In baldiger Zeit wird dieser praktische Einschlag für selbstverständlich gelten.

1759 verteidigte in Halle ein junger 26jähriger Mediziner Caspar Friedrich Wolff seine Doktordissertation unter dem Titel: *Theoria generationis*. Auf eine Reihe sorgfältiger Untersuchungen gestützt, erklärte er die herrschende Präformations- und Skatulationstheorie für falsch. Ein halbes Jahrhundert fand seine Epigenesistheorie nicht die mindeste Anerkennung. Und er hatte doch vollständig recht! Besonders Hallers Autorität war dagegen. Was haben nun die Gegner — fragt man sich — in dem halben Jahrhundert getan? Sie haben in ihren gewohnten Anschauungen weiter gelebt, ihren Schülern ihre alten Ideen als unantastbare Wahrheiten verkündet, Orden und Ehren erhalten — für ihre wissenschaftlichen Irrtümer.

Indiziert ist die rückhaltslose Betrachtung der Dinge. Wie soll denn auch in der Welt etwas gebessert werden, wenn man nicht die Fehler und Übelstände klar vor Augen legt. Bei unserer heutigen rastlosen Forschertätigkeit haben alternde Gelehrte wahrlich einen schweren Stand. Abgesehen von Virchows sonstigen Großtaten, wie will sich jemand der Bakteriologie gegenüber den Virchow senex in Wahrheit anders vorstellen, als auf dem Standpunkt, daß er am Wege steht und warnend seine Stimme erhebt über das vorbeisausende Automobil der Bakteriologie, gelenkt von einem Chauffeur, — der gar keinen Kursus gehabt hat. So ganz aus der Fachgelehrsamkeit heraus ist auch Hansemanns Äußerung aufzufassen, wenn er bei Gelegenheit der Erörterung über Pflanzen- und Menschenkrebs meint, Tubeuf sei ihm auf diesem Gebiete eine größere Autorität. Das bestreite ich im großen und ganzen nicht; ob er aber über die Erreger der botanischen Tumoren besser orientiert ist, ist die Frage, da jeder Forscher das Gebiet, was ihn besonders interessiert, auf jede erdenkliche Weise sich zu eigen zu machen sucht. Daß Pflanzen- und Menschenkrebs strukturell nicht dasselbe ist, dürfte nicht schwer zu erkennen sein; es kommt dabei analog doch all-

gemein nur auf die Wucherungen an. Das ist das Tertium comparationis. Wenn das richtig wäre, daß nur der Fachmann dabei mitzusprechen hat, so ist es doch merkwürdig, daß der große Botaniker Cohn nicht alle die pflanzlichen Krankheitserreger klar gelegt hat. Darin war er ja eine Autorität. Wir wissen alle, daß Mediziner sie entdeckt haben. Und so meine ich auch, werden nicht die fachmännischen Gelehrten sondern Ärzte hauptsächlich die Zelleinschlußkrankheiten klarlegen. Denn sie haben ein Interesse daran.

Zwei verdiente pathologische Anatomen haben über das Geschwulst- und Krebsproblem intensiv nachgedacht und sind der Morphologie der Krebszelle à outrance auf den Leib gegangen. Beide haben in ihrem Spezialfach großes geleistet, die höhere Selbständigkeit, die Entdifferenzierung und das Aussichwachsen der Krebszellen nachgewiesen. Aber beide stehen auf dem einseitigen, histologischen Standpunkt und sind der Ansicht, nur auf diese Weise sei das Problem exakt zu lösen.

Ich bin anders geartet. Meine Denkweise sagt: Mit den Toten läßt sich keine Rücksprache halten. Wohl habe ich die größte Hochachtung vor den histologischen Befunden und den geleisteten Vorarbeiten, auch bin ich als Entwicklungsdenker davon überzeugt, daß nur nach einem Virchow ein Koch möglich war, aber in bezug auf die Gesamtlösung von Problemen bin ich anderer Meinung — nicht auf einem, sondern nur auf mehreren Wegen läßt sich das Ziel erreichen. Ich habe die felsenfeste Überzeugung, daß die durch die Morphologie entstandene Differenzierung bei den malignen Tumoren einer ätiologischen Synthese weichen muß; das wolkenkratzerartig aufgebaute morphologische Gerüst wird in der Folgezeit zusammenbrechen. Täuscht mich nicht alles, so wird eine Zeit kommen, wo Ribberts Theorie isoliert dastehen wird, wo er sich sagen wird: *Theoria mea contemnitur*, wo er aufhören wird, seine „Beiträge“ weiter fortzusetzen, wie Rudolf Virchow einst es für gut befand, — seine Onkologie nicht fortzusetzen.

Was nützt alle die tausendfach sich türmende Kasuistik und Mosaikarbeit — zur Entscheidung eines so wichtigen Problems wie des Krebsproblems, des Geschwulstproblems. Liebig schreibt in einem Briefe an Wöhler, daß man mit dem Addieren kleiner Tatsachen zu nichts gelange. Die Kasuistiker, Zusammensteller, Tabellenmacher, Schubfachgelehrten, die Statuspräsenstagelehrten fördern und ergänzen wohl auch unser Wissen, aber wirklich einen Ruck vorwärts bringen nur neue, originelle, weitschauende Ideen. Und in der Tat vorwärts gebracht haben in der Medizin die fruchtbaren Ideen der Schutzimpfung, der Antiseptik, der Serumbehandlung, der Immunität, der künstlichen Züchtung von Mikroben etc. und last not least die geniale Idee der

Stauungshyperämie, eine Idee, die in so echt philosophischer Denkweise — und Philosoph soll der Arzt doch sein — den Heilbestrebungen der Natur abgelauscht ist. Anfangs nannte man freilich diese Idee auch mystisch. Gott sei Dank, daß es noch originelle, unabhängige Denker in der Medizin gibt und Das Ei auf den Tisch Setzer — nicht bloß Gewohnheitsdenker und In verba magistri Schwörer.

Und so hoffe ich auch, daß meine Idee des genetischen Parasitismus, der künstlichen Fortzuchtung und der Annahme einer gemeinsamen Gruppe von Erregern bei den Zelleinschlußkrankheiten für die Zukunft ersprießlich sein wird. Viele lieben es, mehr die bekannten Wege zu gehen und auf bekanntem Terrain einher zu wandeln, es mag das leichter sein und mehr augenblickliche Erfolge geben. Wenige zieht es an, die schwierigen Wege der terra incognita zu ebnen. Das geht langsamer. Da gibt es keine Wegweiser und — keine Vorgänge.

Ideen? Was sind Ideen? werfen die Exakten und Hyperexakten ein. Tatsachen sind das Primäre. Ich bin anderer Ansicht. Ideenarme Zeiten sind in der Geschichte stets steril gewesen, ideenstarke Zeiten haben den Fortschritt gefördert. Wer will leugnen, daß die parasitäre Idee in der Krebsforschung mächtig die Geister angeregt und aufgerüttelt hat. Der Naturforscher von heute aber begnügt sich zum Unterschied von früher nicht mehr mit dem Aussprechen von Ideen, er hat unermüdlich das Bestreben, durch immer neue Tatsachen auch seine Ideen zu beweisen. Es dürfte hier am Platze sein, einmal einen Gewährsmann zu hören, der in der Idee der Wellenbewegung das Walten der Naturkräfte in seiner nächsten Nähe gesehen hat, Helmholtz, was er bei Gelegenheit des Prioritätsstreites über das Gesetz von der Erhaltung der Kraft zugunsten Robert Mayers sagt: „Der Fortschritt der Wissenschaft hängt davon ab, daß aus den vorhandenen Tatsachen immer neue Induktionen gebildet werden, nur daß dann die Folgen dieser Induktionen, soweit sie sich auf neue Tatsachen beziehen, mit der Wirklichkeit durch das Experiment verglichen werden. Über die Notwendigkeit dieses zweiten Geschäfts kann kein Zweifel sein. Es wird auch dieser zweite Weg einen großen Aufwand von Arbeit und Scharfsinn kosten und dem, der ihn durchführt, zum höchsten Verdienst angerechnet werden. Aber der Ruhm der Erfindung haftet doch an dem, der die neue Idee gefunden hat, die experimentelle Prüfung ist nachher eine viel mechanischere Art der Leistung.“

Ich bin mir wohl bewußt, daß meine neuen Ideen, welche ich ausgesprochen habe, nicht ohne Widerspruch bleiben werden, weil sie mit alten lieb gewordenen Anschauungen brechen. Ich sehe die Hemhems der

Gegner voraus — *secundum ordinem*. Bedient man sich zur Ausrottung inveterierter Dogmen des alten Mittels des Sarkasmus, so kann auch der Antisarkasmus nicht ausbleiben. Toxin macht Antitoxin. Mit der geläufigen *Copia* von Schlagwörtern kommt man aber heute denn doch nicht mehr aus. Der Scharfsinn der Gegner, sagt Goethe, hört nicht auf, wenn sie sehen, daß sie im Unrecht sind. Aber jemand, der sich sein ganzes Leben mit dem Epithel beschäftigt hat, ist schließlich abgehärtet, längst *Pachyderme* geworden, um durch ein paar hingeworfene Einwürfe und Phrasen sich in seiner Ansicht irritieren zu lassen. Höchstens daß ich mir einige *Vota antiparasitaria* von Zeit zu Zeit notiere, wie die: Wir brauchen keinen Erreger. — Der Parasit kann nicht gefunden werden, weil er nicht existiert. — Jedes weitere Suchen ist überflüssig. — Es ist schade um die viele Arbeitszeit, die darauf verwendet wird usw. Ich habe vor, sobald der Krebserreger nach dem üblichen Zweifelstadium — ich setze dafür 1 bis 2 Jahre an — sich so wie der Tuberkelbazillus konsolidiert haben wird, dieselben einmal später in einem Epilog zu dem Problem: Die Erkenntnis der Krebsursache, zusammenzustellen, um zu zeigen, daß zur Erforschung dunkler, wichtiger Probleme nicht die Einseitigkeit allein das Wort hat, sondern auch die realen Faktoren mit zu reden haben. Mehr Biologie — mehr Licht!

Heute weht wieder in der Kankrologie ein antiparasitärer Wind. Denn wie steht es heute mit dem Status praesens der ätiologischen Krebsforschung: In England spricht man von einer Kernkonjugation, in Frankfurt a. M. ist man *cohnheimianisch* und *zellavid*, in Heidelberg verkündet man einen Wegfall von Wachstumshemmungen, die *Leydenianer* werden *Renegaten* und *fermentophil* usw. — Die Zelle hat wieder die Oberhand gewonnen. Man spricht von *neoplastischer Zelle*, *bioplastischer Energie*, von mit *embryonalen Potenzen* ausgestatteter Zelle, von *pathologischen zellulären Exzessen*, *Überkraft der Zelle*, *immanenter Wucherungsfähigkeit*, von einem Kampf um die *Avidität* der Zellen und dergleichen mehr —, mit diesen spekulativen Dingen lockt man keinen Hund vom Ofen. Trotz aller Experimente ist praktisch nichts erreicht: Zur Illustration der rauhen Wirklichkeit lasse ich einen krebsskranken Laien folgende Fragen an seinen behandelnden Arzt stellen: Können Sie mir sagen, wie ich zu diesem Leiden gekommen bin? — Haben Sie ein Mittel? — Wenn ich mich operieren lasse, habe ich eine Garantie, daß der Krebs nicht wieder wächst? — Die Antworten brauche ich nicht herzusetzen.

Nicht ein mysteriöses Element, sondern ein Parasit ist die große Unbekannte, freilich eigener Art und anders, als die Schulbakteriologie ihn sich hat träumen lassen. Wir haben unter unseren Augen es mit-

angesehen beim Malariaparasiten, daß aus einem winzigen Pünktchen in den roten Blutkörperchen immer größere Gebilde geworden sind, die in genetischem Zusammenhang stehen und daß auch die ca. 60 μ großen Cysten in der Malaria-Mücke zum Entwicklungszyklus gehören. Von einer konstanten Form ist auch beim Krebserreger keine Rede, er ist ein vielgestaltiger Mikrobe, dessen Zyklus schwer zu eruieren war. Ein Bruchstück will nichts beweisen. Ribbert bemerkt in bezug auf die Einschlüsse: „v. Leyden hat nur dadurch wieder die Aufmerksamkeit stärker auf sie gelenkt, daß er den Einschlüssen die neue Bezeichnung: vogelaugenähnlich beilegte. Es handelt sich dabei um genau dieselben Befunde wie früher von Foa, Plimmer usw.“ Und wenn nun jemand deshalb die Entdeckung des Krebserregers in Anspruch nehmen wollte, so würde dies ungefähr ebenso sein, als wenn man sagen wollte, — Amerigo Vespucci habe Amerika entdeckt.

Das Krebsrätsel war keinesfalls gelöst in der parasitären Zelle und es lag kein Grund vor, die Hände zufrieden in den Schoß zu legen, indem man allerhand Bündnisse schließt mit pathologischen Anatomen und Experimentatoren. Will man die parasitäre Theorie einkreisen? Ich rüste nicht ab.

In unserer Antizeit, in einer Zeit, wo der eine sagt, die Krebszelle als Parasit anzunehmen sei der Gipfel des Parasitenwahnes und ein anderer erklärt, die Krebszelle selbst ist der Parasit, in einer Zeit, wo der eine sagt, der Krebsparasit sei invisibel und ein anderer, er sei in den größten Formen schon bei schwacher Vergrößerung zu sehen, in einer Zeit wo Häckel bei uns nicht ernst genommen wurde und in Stockholm den Doktorhut erhält — in dieser Zeit der Thesen und Antithesen, der Leitsätze und Antileitsätze ist es besser, die exspektative Methode zu befolgen vom Standpunkt des abgeklärten Naturforschers und des ironisch lächelnden Weltweisen. Theoretiker die, die da meinen, daß auf friedlichem Wege und entgegenkommenden Abmachungen die Wahrheit an den Tag kommt. Nur im Widerstreit der Meinungen im Kampf um die Wahrheit — resultiert die Wahrheit. Auf denn zum weiteren Kampf, und je mehr Kampf desto eher Klarheit, desto eher Wahrheit, desto eher Rettung von Menschenleben.

Von einem höheren Gesichtspunkt gestaltet sich dieser Kampf, wie ich mich schon im Anfang meiner Schrift ausdrückte, zu einem „Kampf um die Einschlüsse“. Manche halten die Sache für abgetan, aber ich bin mit Reischauer der Ansicht, daß nicht eher geruht werden kann, als bis die letzte der Einschlußkrankheiten klargelegt ist. Noch steht die Klärung einer Reihe derselben aus. Da sind die Einschlüsse in den Pockenzellen, die Negrischen Körperchen, die Malloryschen

Körperchen, die Einschlüsse in den Trachomzellen, die eisenreaktion-
zeigenden Einschlüsse in den Hansemannschen Blasentumoren, bei der
Ureteritis cystica usw. Sie alle harren der endgültigen Erledigung.
Wie wird der Kampf ausfallen? Als alter Praktiker, der jahrelang
auf der knarrenden Wagenachse gesessen und auf den Chausseen und
im Walde über die Wucherungen und Gewächse an den am Wege
stehenden Bäumen seine stillen Betrachtungen angestellt hat, kann ich
nicht umhin, auch schließlich eine Prognose zu stellen. Ich stelle sie
nicht maligna, auch nicht dubia, ich stelle sie benigna.

Mögen alle Degenerationsseher der Welt sich zum Kampfe rüsten;
für die Gegner kann der Kampf um die Einschlüsse — ich schreibe
diese Schlußzeilen gerade nieder am 24. Juli, wo nach alter Gewohnheit
die Glocken in Stralsund festlich läuten — nur mit Wallensteins
Abzug endigen.

Berlin, Druck von W. Büxenstein.





51

