Die Probleme der Krebsätiologie / von O. Israel.

Contributors

Israel, Oskar, 1854-1907.

Publication/Creation

[Place of publication not identified] : [publisher not identified], [1902?]

Persistent URL

https://wellcomecollection.org/works/yra5mb6m

wellcome collection

Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
https://wellcomecollection.org

ISRAEL, O.
6
Hochachtungsvollst überreicht
vom Verf.
659
c 1902

Sonderabdruck

aus dem

Archiv für klinische Chirurgie.

Digitized by the Internet Archive
in 2018 with funding from
Wellcome Library

https://archive.org/details/b30601708

Sonder-Abdruck
aus dem Archiv für klin. Chirurgie. Bd. 67. Heft 3.

Die Probleme der Krebsätiologie.[1]

Von

Professor Dr. O. Israel

in Berlin.

Die Frage der Krebsätiologie hat nicht nur in den letzten beiden Jahrzehnten, sondern schon von langer Zeit her weitgehendes Interesse in der ärztlichen Forschung gefunden, und selbst ihre experimentelle Behandlung reicht weit zurück; hat doch schon der unvergessliche Langenbeck vor mehr als sechs Jahrzehnten die Uebertragung von Krebs auf Thiere versucht. Noch einen besonderen Anlass habe ich, seiner hier dankbar zu gedenken, da meine eigenen Arbeiten in dieser Frage auf seine Anregung und mit dem Material seiner Klinik begonnen wurden und er selbst noch 1881 und 1882 meine ersten Versuche gesehen hat.

Der lebhafte Kampf, der um die Ursache des Krebses entbrannt ist, lässt sich kurz so charakterisiren, dass den Anhängern der parasitären Theorien, die in der Literatur die Ueberzahl besitzen, jene Forscher gegenüberstehen, welche diese Theorien bestreiten, weil sie nicht erwiesen sind, und die sich bemühen, für die verschiedenen Arten der bösartigen Geschwülste andere Ursachen zu suchen.

Die Theorien, welche für die Erklärung des Krebswachsthums in Betracht kommen, sind zum Theil solche, welche die Entstehung aller krankhaften und zumal bösartigen Neubildungen berücksichtigen. Wenn wir sie auf ihren Werth für die Aufklärung der Krebsursachen prüfen wollen, müssen wir zunächst feststellen, was als Carcinom im Gegensatz zu den andern bösartigen Geschwülsten hier in Frage kommt, denn nach dem heutigen Stande der allgemeinen Pathologie ist von vorn herein zu berücksichtigen, dass

[1] Auszugsweise vorgetragen am 2. Sitzungstage des XXXI. Congresses der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 3. April 1902.

verschiedene Reactionen des Körpers auf verschiedene Reize erfolgen und die Besonderheit einer Reaction die Besonderheit des krankmachenden Agens voraussetzt. Demnach müssen wir alles, was im Sprachgebrauch früherer Zeiten unter dem Begriff des Krebses (der bösartigen Geschwülste und des fressenden Geschwürs) zusammengefasst wurde, absondern von dem, was wir heute auf Grund seiner anatomischen Merkmale als Carcinom dem Sarkom und den andern bösartigen Geschwülsten gegenüberstellen. Auf dieses sollen sich meine heutigen Ausführungen beschränken.

An aetiologischen Theorien hat es nicht gefehlt. Auf die Herabsetzung des Widerstandes des Bindegewebes gegen die Neubildung des Epithels führte Thiersch die Entstehung des Hautcarcinoms zurück. Ganz umfassend ist die Theorie Cohnheims, der die eigentliche Ursache aller krankhaften Geschwülste in einem Fehler, einer Unregelmässigkeit der embryonalen Anlage suchte; nach der eigenen Angabe ihres Autors ist sie eine rein hypothetische. Zur Aufklärung einer örtlichen Prädisposition sind nachweisbare Anomalien der embryonalen und der späteren Entwickelung schon vorher von Virchow mit Recht herangezogen worden und für die Teratome der verschiedenen Arten und Oertlichkeiten allseitig anerkannt. Im Anschluss an die Theorie Cohnheims hat sich Ribberts Theorie der Entstehung des Carcinoms entwickelt, der die Lösung des Epithels aus dem regulären Zusammenhang und den dadurch entstehenden Fortfall der Wachsthumshemmungen als die Ursache der bösartigen Geschwülste ansieht. Eine breite empirische Grundlage hat die von altersher in weitem Umfange vertretene Vorstellung von dem traumatischen Ursprung der Krebse. Traumatische Einwirkungen in weitestem Sinne, sowohl mechanische Verletzungen, wie durch thermische und chemische Schädlichkeiten hervorgerufene Störungen, ebenso die infolge von solchen Verletzungen entstehenden Narben sind in ihrem ursächlichen Verhältniss gewürdigt worden.

Die glänzenden Erfolge der ätiologischen Forschung gegenüber den Infectionskrankheiten haben dann zu einem gleichartigen Feldzuge gegen die malignen Geschwülste geführt, dem die vielfachen parasitären Theorien entstammen. Immer zahlreicher werden die Publicationen, welche die Lösung der Frage behaupten. Zum Theil prätendiren sie, den ausschliesslichen Erreger der Krank-

heit gefunden zu haben, zum Theil treten sie ein wenig verschämt auf und begnügen sich mit der Feststellung eines Parasiten in Krebsgeschwülsten. Aber auch diese Publicationen haben fast alle das gemeinsam, dass sie jeden andern Parasiten neben sich verurtheilen. Dies muss berechtigten Zweifel an der ätiologischen Bedeutung aller derartigen Befunde erregen und legt die Vermuthung nahe, dass die wichtige Frage vielfach nicht in zweckmässiger Weise in Angriff genommen wird und die fortgesetzten Fehlschläge aus ungenügender Berücksichtigung der thatsächlichen Verhältnisse entspringen. Unter diesen Umständen, meine ich, sei eine allgemeine Betrachtung der Probleme der Krebsätiologie am Platze und vielleicht geeignet, den vielfach zügellosen Angriff gegen den gemeinsamen Feind in ruhigere Bahnen zu lenken.

I.

Wer sich die Aufgabe stellt, die unbekannte Aetiologie einer Krankheit aufzuklären, der muss — das wird wohl von Vielen, die sich dieser Aufgabe zugewandt, als unerlässliche Voraussetzung angesehen — sich zunächst in den Besitz aller erreichbaren Kenntnisse über den Verlauf und die Erscheinungen des in Frage stehenden Leidens zu setzen suchen, und alle in irgend welchem Belang zur Frage stehenden Punkte berücksichtigen und darf nicht einseitig von einer vorgefassten Meinung aus, wie etwa, dass das Carcinom eine Infectionskrankheit sei, seine Studien machen. Das Lebenswerk Rudolf Virchows wäre vergeblich gethan, wollten wir uns nicht auch bei dieser Gelegenheit bewusst sein, dass die Krankheiten nicht etwa allein bestehen in der Anwesenheit eines Krankheitserregers im Körper, sondern dass sie Reactionen des lebenden Organismus sind auf Schädlichkeiten irgend welcher Art. Demgemäss kommt ausser den, grösstentheils ectogenen Noxen, und zwar in allererster Linie, das Verhalten der erkrankten Körpertheile in Betracht.

Wir fragen demgemäss zunächst: was ist Carcinom, wie wächst es? Als Carcinome werden seit Virchows grundlegenden histologischen Untersuchungen destruirende Geschwülste bezeichnet, die in einem alveolären Gerüst ein zelliges Parenchym aufweisen im Gegensatz zu den Sarkomen, denen ein solches Gerüst abgeht. Der Begriff der Bösartigkeit, ursprünglich ein klinischer, deckt

sich mit dem gleichen histologischen Begriff, indem die klinische Progredienz ihr Correlat findet in dem Vordringen der neugebildeten Theile über den ursprünglichen Krankheitsherd hinaus.

Durch Thiersch wurde dann für die Krebse der Haut der Ursprung von der Epidermis, von Waldeyer für diejenigen anderer Organe von dem Epithel dieser Theile erwiesen, und es wurden demnach die Carcinome als epitheliale Bildungen im Gegensatz zu den der Bindesubstanz entstammenden Sarkomen klassificirt.

Dieser histogenetische Gegensatz ist aber kein durchgreifender, denn es giebt unter den vom Endothel der Bindesubstanzen abstammenden Geschwülsten solche, die histologisch wie klinisch alle Merkmale des Carcinoms haben, ohne ein epitheliales Parenchym zu besitzen, indem ihre Parenchymzellen Descedenten der Endothelien einer Bindesubstanz sind.

Bei allen Pathologen herrscht jetzt wohl Einhelligkeit darüber, dass beim Carcinom das Gerüst nicht der Sitz des progredienten, bösartigen Wachsthums ist, dass dieses vielmehr von den Parenchymzellen ausgeht und ihm gegenüber das Stroma der betroffenen Organe, wie dasjenige der pathologischen Neubildung in eine passive Stellung gedrängt ist. Weniger tritt bei Sarkomen dieses Verhältniss hervor, weil ihr dendritisches, nicht alveoläres, Gerüst ihrem Parenchym stammverwandt ist und der histogenetische, oft auch der morphologische Gegensatz zwischen Parenchym und Gerüst hier fortfällt. Immerhin ist auch in ihnen das Gerüst der secundäre Formbestandtheil, und es ist deshalb berechtigt, die Unterscheidung von Carcinom und Sarkom lediglich auf Eigenschaften des Parenchyms zu begründen. Um den Widerspruch zu beseitigen, der sich hier in der Rubrizirung der epithelialen und der endothelialen, alveolär gebauten Geschwülste kundgiebt, habe ich vorgeschlagen[1]), nicht den Ursprung der Zellen vom Epithel oder vom Bindegewebe als das Wesentliche des Carcinoms oder des Sarkoms hinzustellen, sondern den aus der Struktur beider hervorgehenden Gegensatz des Wachsthumsmodus als Trennungsmerkmal zu benutzen. Dieser Gegensatz zeigt sich darin, dass wir in dem einen Fall Geschwülste vor uns haben, deren Parenchymzellen Sprösslinge von Elementen sind, welche als Deckzellen die Ober-

[1]) Berliner klin. Wochenschrift. 1900. No. 29.

flächen der Bindesubstanz im Körper überziehen, von dieser Basis nutritiv abhängig und ihrerseits wieder für die Erhaltung der Integrität der Basis nothwendig sind: Deckzellengeschwülste; wenn die Abkömmlinge der ursprünglich oberflächlich gelegenen Zellen ihren Platz in der Tiefe der Bindesubstanzen gefunden haben, Carcinome. Der andere Wachsthumsmodus entspricht demjenigen der Bindesubstanzen, welche, sofern sie ihr Entwickelungsziel erreichen, stets Interzellularmasse von bestimmtem Charakter produciren, durch die sie unter sich und mit den Nahrung spendenden Gefässen in dem bekannten innigen Zusammenhang stehen, der den Deckzellen, sei es nun, dass sie epitheliale oder endotheliale sind, abgeht: histioide Geschwülste.

Dass die endothelialen Deckzellengeschwülste unter gewissen Umständen Uebergänge zu den Verhältnissen der Bindesubstanzgeschwülste erkennen lassen, soll hier nicht verschwiegen werden; das ist aus ihrer nahen Verwandtschaft mit diesen erklärlich. Die Schwierigkeiten, welche hieraus entstehen, beschränken sich auf die Fälle, welche in der Mitte liegen zwischen den unverkennbaren Endothelkrebsen und dem echten Sarkom, als deren Typus das sogenannte alveoläre Sarkom anzusehen ist. Nach dem Grundsatz denominatio fiat a potiori ist ihre Unterbringung bei den endothelialen Carcinomen oder bei den Sarkomen möglich und mit keinen grösseren Fehlern verknüpft, als jede andere Classification gelegentlich auch. Andererseits leuchtet es ein, dass diese Classification keine künstliche Einengung erfährt durch die wechselnden Keimblatttheorien. Zwanglos ordnen sich bei diesem Verfahren, wie die bösartigen Endotheliome theils der carcinomatösen, theils der sarkomatösen Reihe, so die ektodermalen Tumoren des Central-Nervensystems, unter denen histologisch bösartige selten sind, als Deckzellenneubildungen oder als Bildungen aus ektodermaler Bindesubstanz (Gliome, Gliosarkome) an ihre Stelle. Ebenso vermögen wir bei dieser Art der Betrachtung für die bösartigen Adenome und die Adenocarcinome, sowie für die bösartigen Cystome keine andere Besonderheit gegenüber den Carcinomen anzuerkennen, als die mehr oder weniger hervortretende regelmässige Anordnung ihres Deckzellenparenchyms. Für die Erforschung der Aetiologie hat aber die Classification nach dem Wachsthumsmodus den grossen Vortheil, dass wir bei einer Reaction des Organismus, deren Wesen

in dem excessiven Wachsthum liegt, welches die Geschwülste hervorbringt, zunächst gerade dieser Grundeigenschaft gerecht werden. Erst nachdem wir die Wachsthumsvorgänge aufgeklärt haben, können wir weiter fragen, wodurch werden sie ausgelöst.

II.

Vergegenwärtigen wir uns also jetzt, wie die Deckzellengeschwulst wächst und welche Unterschiede sie bietet gegen das reguläre Wachsthum der epithelialen und endothelialen Zellverbände.

Auch das voll ausgebildete epitheliale Gewebe besitzt eine rein zellige Struktur und steht durch die Anordnung seiner Zellen ohne sichtbare Intercellularmasse in einem ausgesprochenen Gegensatz zu der darunter liegenden Bindesubstanz, deren Zellen, nach Abschluss der regulären Entwickelung, im Verhältniss zu der massenhaften Intercellularmasse weit zurücktreten.

Die Bindesubstanz umschliesst vor allem die Gefässeinrichtungen, welche nicht blos für ihre eigene materielle Erhaltung, sondern auch für diejenige der darüberliegenden Deckzellenlagen sorgen. Nie dringen die Gefässe in das Epithel selbst ein, sondern durch Diffusion aus dem darunterliegenden Bindegewebe wird das Epithel ernährt; nur auf diesem Wege werden seine, nicht an die freie Oberfläche ausgeschiedenen, löslichen Producte wieder abgeführt. Von dieser Ernährung sind somit auch diejenigen Lebensvorgänge abhängig, welche in der Neubildung von Deckzellen zu Tage treten, sowohl bei der fötalen und späteren regulären Entwickelung des Körpers, als auch unter pathologischen Verhältnissen.

Aber noch eine andere, sehr wichtige Beziehung zwischen den Verhältnissen der Basis und des Epithels lässt sich unter allen Umständen feststellen, nämlich in Bezug auf seine räumliche Ausdehnung. In der normalen Entwickelung entspricht stets der Flächenausbreitung der Bindesubstanz die Quantität der ihr oberflächlich aufliegenden Deckzellen. Unter normalen Verhältnissen hält mit dem Wachsthum der Basis dasjenige der Deckzellen gleichen Schritt, wie umgekehrt der Proliferation der Deckzellen eine ebenmässige Vermehrung der Zellen und der Intercellularmasse der Basis entspricht. Während der lebhaften Wachsthumsvorgänge der Embryonalperiode ist dieses Gleichgewichtsverhältniss

unschwer zu erkennen an der in beiden Gewebsbestandtheilen gleich reichlichem Kern- und Zelltheilung, an der in der Bindesubstanz besonders auffälligen Anhäufung von solchen Zellen, die als junge Exemplare lange Zeit deutlich von den älteren zu unterscheiden sind.

Auch in einem grossen Theil der pathologischen Neubildungsvorgänge ist dieses Verhältniss das gleiche, gleichviel, ob wir Beobachtungen an der äusseren Haut oder an Schleimhäuten, Drüsen oder mit Endothel bekleideten Oberflächen unserer Betrachtung zugrunde legen. Eine Vermehrung der Bindesubstanzoberfläche hat in allen Fällen eine entsprechende Zunahme der Deckzellenbekleidung zur Folge. Eine Proliferation der Deckzellen findet in solchen Fällen, wo sie dessen bedarf, ihren Ausgleich in einer Vergrösserung der Basalfläche. Es ist vielfach nicht leicht, an manchen Objekten sogar unmöglich, zu entscheiden, welcher der beiden Gewebstheile sich dem primären Wachsthum des anderen angepasst hat. Aber selbst in denjenigen Fällen, in denen mächtige papilläre Entwickelungen aus den bescheidenen Papillen an der Oberfläche der Bindesubstanz hervorgegangen sind, wie in denjenigen, wo dicke Zelllagen, die das gewöhnliche Maass weit übersteigen, die Basis überziehen, immer tritt als das wesentliche Merkmal der gutartigen Entwicklung die unverkennbare Integrität der Grenze zwischen Deckschicht und Basis hervor. Das Raumbedürfniss der Deckzellen wird stets durch die räumliche Anpassung des Gerüstes gedeckt, das bindegewebige Gerüst dagegen, so massenhafte Neubildung auch in ihm vorgegangen sein mag, wird dennoch von einer zusammenhängenden Lage den physiologischen Ansprüchen genügender Deckzellen überzogen. In dieser Beziehung findet sich in der blumenkohlartig entwickelten, papillenreichsten Neubildung, wie in den massigen Producten eines Clavus oder eines Cornu cutaneum keine Abweichung gegenüber dem regulären Verhältniss zwischen Basis und Ueberzug.

Anders bei dem Carcinom, dessen zelliges Parenchym in die Tiefe der Basis eingewachsen ist. Zwar hat die ersten Anfänge einer krebsigen Wucherung der Deckzellen noch Niemand zu Gesicht bekommen, aber es ist keine andere Möglichkeit der Ausbreitung der Deckzellenwucherung in das Bindegewebe gegeben, als dass an irgend einer Stelle der, meistentheils durch Neubildung schon sehr stark vergrösserten, Zelllagen die Grenzüberschreitung stattfindet. Statt der Verschiebung der neugebildeten Zellen,

welche in der Norm passiv durch den Druck der Nachkömmlinge nach der Oberfläche zu vor sich geht, senkt sich die junge Brut in die darunterliegende Basis ein. Da die Deckzellen, welche wohl einen gewissen Grad von Contraktilität besitzen, wie alle Körperelemente in frühen Stadien ihrer Entwicklung, doch jeglicher Lokomotionsfähigkeit entbehren, so ist auch die reguläre Verschiebung der Zellen nach der Oberfläche, wie sie an der äusseren Haut und an den mehrschichtigen Ueberzügen der Schleimhäute am deutlichsten hervortritt, lediglich ein Resultat des Wachsthumsdruckes, der durch die neugebildeten Gewebsbestandtheile erzeugt wird. Es muss zunächst dahingestellt bleiben, ob bei einer Grenzüberschreitung der Deckzelleu die abweichende Dislocation der Elemente eintritt, weil etwa infolge der Schnelligkeit, mit der das Volumen der neugebildeten Theile zunimmt, die Basis sich nicht schnell genug dem Raumbedürfniss der neugebildeten Deckzellen anpasst, sondern die entstandene Spannung durch ein Nachgeben der weniger widerstandsfähigen Theile ausgeglichen wird, oder ob die, durch irgend welche Schädlichkeiten in ihrer Widerstandsfähigkeit geschwächte Basis, ohne dass die Spannung durch besondere Anomalien der Proliferation im Deckzellenlager erhöht wäre, die Ausbreitung in die Tiefe ermöglicht, oder ob etwa beide Faktoren bei der Krebsentwickelung zusammenwirken.

Thatsache ist, dass wir, anfangs in vollem Zusammenhange mit den regelmässig bedeutend vergrösserten ursprünglichen Deckzellenlagen, später auch von ihnen getrennt, deren Abkömmlinge im Körper finden. Von der ersten Grenzüberschreitung an bis zu der entferntesten Metastase besteht jedoch ein ununterbrochener Zusammenhang der Entwickelung. Die Abkömmlinge des Epithels finden sich überall in dem gleichen Verhältniss zu der usurpirten, neuen Basis: sie bedecken Oberflächen, die präformirt nicht für sie bestimmt waren, z. B. die Lymphspalten des Gewebes, oder solche, die sie selbst erst künstlich erzeugt haben, indem sie zusammenhängende Theile durch ihren eigenen Wachsthumsdruck auseinanderdrängten. Aus dieser mehr oder weniger gewaltsam besetzten Unterlage beziehen die Schmarotzerzellen ihre Bedürfnisse. Sie siedeln sich, soweit es geht, auf ihnen an mit allen ihnen im Erbgang von ihren Deckzellenvorfahren überkommenen Ansprüchen.

Dass die Generalisation des Krebses im Körper durch Abkömmlinge der Parenchymzellen des Primärherdes erfolgt, ist bis

auf vereinzelten Widerspruch jetzt allgemein anerkannt. Wenn noch Zweifel bestanden, wurden sie durch die gelungenen Uebertragungen von Thier-Carcinomen auf Artgenossen, unter denen die Untersuchungen Hanau's einen hervorragenden Platz einnahmen, beseitigt. Wir haben danach das Recht, das erste Eindringen der Deckzellen in die Bindesubstanzbasis als Implantation, die weitere Verbreitung, auf welchem Wege auch immer die Verschleppung erfolgt sei, als Transplantation nach Analogie der arteficiellen Vorgänge, die in der praktischen Chirurgie eine so grosse Rolle spielen, zu bezeichnen. Auch bei den Ratten Hanau's sind die Zellen aller Geschwulstherde der letzten von ihm inficirten Ratte Abkömmlinge des Primärherdes der ersten, von welcher der Experimentator ausging. So discontinuirlich die Ausbreitung der zelligen Neubildungen über das Individuum hinaus in einer Reihe von Artgenossen erfolgte, die Continuität der Cytogenese aus den Zellen des Primärtumors wurde niemals unterbrochen. Nur die Rolle von Wirthen spielen die inficirten Körpertheile, die inficirten Individuen gegenüber den Nachkommen des excessiv fruchtbaren Zellstammes der zuerst erkrankten Ratte.

Wie sich die Basis des Primärherdes, wie sich die von der Invasion der fremden Zellen betroffenen entfernteren Theile des Körpers gegenüber der Deckzellenneubildung verhalten, braucht hier nur kurz gestreift zu werden. Nach den Arbeiten Waldeyer's, der erwiesen hat, dass die bösartige Wachsthumstendenz allein dem Epithel zukommt, erscheinen alle Vorgänge des Gerüstes als secundäre, theils passive, theils active, welche letzteren, als, je nach der Qualität und dem zeitlichen Auftreten der Reize, differente entzündliche Vorgänge sich darstellen.

Der Ausgang des carcinomatösen Wachsthums von den epithelialen Elementen wird auch von denjenigen anerkannt, welche nach Ribbert für die Entstehung des Krebses die erste Ursache in der durch Aenderung der Basis erfolgenden Loslösung von Epithel aus seinem regulären Zusammenhange sehen und annehmen, dass der so bewirkte Fortfall der Wachsthumswiderstände die Ursache des Krebses sei.

III.

Wir können somit bei der Frage nach der Aetiologie des Carcinoms zunächst absehen von dem Gerüst und unsere Frage-

stellung beschränken auf das Parenchym des Krebses, indem wir fragen: Was vermag die krebsige Proliferation der Deckzellen hervorzurufen? Auch hier können wir zu einer Antwort nur gelangen, indem wir uns vorerst Rechenschaft geben über die Bedingungen der regulären und der pathologischen Proliferation der Deckzellen überhaupt. Erst nach dieser können wir speciell die krebsige Wucherung in Betracht ziehen.

Die mächtigste Proliferationsleistung im Körper der Metazoen wird hervorgerufen durch die Befruchtung des Eies. Sie verläuft in ganz bestimmter Weise und findet ihren Abschluss mit der vollendeten Entwicklung des Individuums. Sie erlischt aber niemals vollständig, insofern, als Zelltheilungen die ganze Dauer des Lebens hindurch, wenn auch unter physiologischen Verhältnissen nur in relativ sehr geringem Umfange, stattfinden zum Ersatz verbrauchter Elemente. Bei den verschiedenen Geweben ist der Verlust lebender Zellen unter den mittleren Bedingungen des Daseins, welche als physiologische bezeichnet werden, verschieden, in vielen so gering, dass von einem Ersatz derselben überhaupt nichts bekannt ist, beispielsweise bei den Ganglienzellen. In anderen Geweben kommt es nur selten zur Regeneration einzelner Zellen. Einen grösseren Umfang und einen in gewissem Sinne regelmässigen Verlauf hat das Ersatzgeschäft an der äussern Haut. Hier findet, wie an den mit mehrschichtigem Epithel besetzten Schleimhäuten, eine mit dem Grade der Abnutzung gesteigerte Neubildung von Zellen statt. Das Ersatzgeschäft der Zellen zur Deckung von Verlusten in ihrem eigenen Bestande, oder zur Aufbringung von Hülfskräften, welche compensatorisch für unzureichend functionirende andere Theile eintreten, ist die einzige Proliferationsthätigkeit, der wir nach der eigentlichen Ontogenese begegnen. Wir haben hier unmerkliche Uebergänge vom physiologischen zum pathologischen Leben und können nur die eine Ursache, das Ersatzbedürfniss, unter allen verschiedenen Bedingungen nachweisen. Die compensatorische Hyperplasie der Organe, die Wundheilung und jede Continuitätstrennung der lebenden Organe erfordern die gleiche Betrachtung, und was ich hier an den Deckzellenverbänden exemplificiren möchte, gilt praeter propter für alle Gewebe, deren Zellen als Abkömmlinge eines Ovulum in Bezug auf ihre Stammesentwickelung alle unter den gleichen Gesetzen stehen.

In den epithelialen Ueberzügen findet der Ersatz niemals genau an der Stelle des Verlustes statt, denn die zu Grunde gegangenen Elemente, die ersetzt werden sollen, sind nicht proliferationsfähig. Die neueren Untersuchungen über den Ersatz und die Neubildung von Epithel, unter denen ich namentlich diejenigen Coenen's[1]), v. Bardeleben's[2]) und v. Oppel's[3]) selbst genau verfolgt habe, bestätigen einestheils, dass erst in einer gewissen Entfernung von der geschädigten Stelle die proliferationsfähigen Elemente sich theilen, andererseits, dass das Bestehen einer nicht von Epithel bekleideten Oberfläche, auch wenn sie selbst neu gebildet ist, es sich also nicht mehr um einen einfachen Ersatz handelt, für die anstossenden Epithelien den Anlass bietet, sich so lange in ausserordentlich lebhafter Weise zu vermehren, bis die Continuität ihres Ueberzuges wiederhergestellt ist. v. Oppel hat speciell nachgewiesen, dass dies in gleicher Weise für epitheliale wie endotheliale Ueberzüge gilt, indem Gerinnsel am Epikard wie am Endokard von den umgebenden Deckzellenlagen aus in gleicher Weise überwachsen werden. Die Entstehung neuer Oberflächen ist auch bei der atypischen Epithelwucherung Friedländer's die Ursache vielfach überraschend grosser Neubildungen. Es kommt hierbei auf dasselbe hinaus, ob man das positive Bedürfniss des Organismus oder den Fortfall der im normalen Zustand der Theile bestehenden Hemmungen als die Ursache der pathologischen Neubildung ansehen will.

So gut wir im Stande sind, als Ursache der Neubildung eine Discontinuität auch bei jeder entzündlichen Neubildung des Körpers nachzuweisen, so gut müssen wir auch jede Theorie des Carcinoms daraufhin prüfen, ob sie diesem Grundgesetz der pathologischen Neubildung entspricht. Die Cohnheim'sche Theorie, die für das Carcinom, wie für alle anderen Geschwülste Anomalien der embryonalen Anlage annimmt, bleibt uns jede Erklärung darüber schuldig, wodurch die so lange ruhenden Anlagen zu erneuter Proliferation veranlasst werden. Sie führt zudem, nach des Autors eigenem Geständniss, eine neue Hypothese ein, die nur für eine unbedeutende Minderzahl aller Fälle sich beweisen lässt. Wir

---

[1]) Virchow's Archiv. Bd. 163. S. 84 ff.
[2]) Ebenda. Bd. 163. S. 498 ff.
[3]) Ebenda. Bd. 165. S. 1 ff.

haben bei der grossen Mehrzahl aller krebsigen Bildungen nicht den geringsten Grund für die Annahme einer embryonalen Abweichung. Ribbert's Theorie beschuldigt für die Continuitätstrennung, durch welche Epithel aus seiner ursprünglichen Anordnung gelöst wird, pathologische, insbesondere entzündliche Veränderungen des Organgerüstes; das dislocirte Epithel leistet infolge des Fortfalls der Wachsthumshemmungen die krebsige Neubildung. Als eine ausreichende Erklärung der ins Ungemessene fortgehenden Zellproliferation des Carcinoms können wir diese Theorie nicht ansehen. Die Erfahrung lehrt zwar, dass ein über das Maass hinausgehender Ersatz unter den verschiedensten Bedingungen eintritt. Granulationswucherungen, fibröse und epidermoidale Schwielen, Uebercompensationen seitens drüsiger Organe finden sich als pathologische Ueberproductionen bei den verschiedensten Anlässen. Wir haben aber in Ribbert's Theorie keine Erklärung dafür, weshalb sich die Production von Epithel nicht auf die natürliche Oberfläche beschränkt, weshalb nicht, wie bei der atypischen Epithelwucherung ein Abschluss eintritt, nachdem die durch die Dislocation erzeugte Störung ausgeglichen ist, weshalb nicht papilläre gutartige Bildungen entstehen, in denen die Bindegewebs-Epithelgrenze intakt geblieben ist. Ohne eine solche Erklärung wäre es nicht verständlich, dass nach der Verlagerung des Epithels im Primärtumor, auch in den weiteren Ausbreitungen, in den Metastasen, das transplantirte Epithel keinen Widerstand findet, den es nicht zu überwinden vermöchte. Dazu ist nothwendiger Weise eine Aenderung seines eigenen Charakters nöthig. Wenn Ribbert auch in seinen letzten Publikationen dem Epithel eine solche zugesteht, dass es selbstständig zu wuchern im Stande ist, so ist doch nicht zu erkennen, wie es diese dauernde Selbstständigkeit durch die immerhin vorübergehende Einwirkung der entzündlichen Basis im Primärtumor erlangen soll.

Wir kommen somit zu der Erörterung der im Allgemeinen als die traumatische bezeichneten Theorie. Wie schon Eingangs erörtert, lassen sich in die Kategorie der traumatischen Ursachen alle nicht blos mechanischen, sondern auch thermischen, chemischen und, wenn man will, selbst die parasitären Ursachen subsumiren, denn auch diese bewirken Verletzungen, Trennungen des Zusammenhangs, theils physikalisch, durch ihre Anwesenheit und

die Entnahme aller für ihre eigene Existenz erforderlichen Lebensmittel, theils chemisch durch ihre schädlichen Ausscheidungen.

Wir haben vorher gesehen, dass seitens der Deckzellenüberzüge jeder Verlust von Epithelien, der das normale Verhältniss zwischen Decke und bindegewebiger Unterlage stört, ausgeglichen wird. Für diejenigen Verletzungen, welche zu einem Verlust von Zellen führen, ergiebt sich hieraus auch der Eintritt des Ersatzes, und wir können nicht diejenigen Traumen als Ursachen von Krebsen ansehen, welche durch die Bildung einer mässigen epithelialen und Bindesubstanznarbe ihren Abschluss gefunden haben. Thatsächlich werden nun auch niemals in dieser Weise verlaufene Verletzungen als Ursachen von Krebsen angesprochen, vielmehr werden nur sogenannte chronische Verletzungen als Ausgangspunkte des Carcinoms beschuldigt, mit anderen Worten: in einer grossen Zahl von Fällen wird angenommen, dass die örtliche Disposition für Krebsbildung nicht, wie es nach der Cohnheim'schen Theorie der Fall sein soll, in angeborener Anomalie bestehe, sondern durch oft wiederholte, lange Zeit recurrirende, geringfügige Verletzungen erworben wird. Gewohnheitsgebräuche, wie das Pfeifenrauchen für den Lippenkrebs, gewerbliche Schädigungen, wie sie wohl mit vollem Recht für die Paraffinkrebse und den Schornsteinfegerkrebs angenommen werden, vermögen die lokale Prädisposition ebenso gut zu schaffen, wie sie an den verschiedenen bekannten Prädilectionsstellen sich ergiebt aus dem regulären Bau der Organe, wo enge Theile functionelle Verletzungen leichter ermöglichen, als dies an den bequemer passirbaren Theilen der Fall ist. Die Vorliebe des Carcinoms für die Ostien der verschiedenen Organe, für die Vulva und die Portio vaginalis uteri, für die Kehlkopfhöhe des Oesophagus, für die Höhe der Bifurcation der Trachea und für den unteren Abschnitt an seinem Durchtritt durch das Zwerchfell fällt zusammen mit der, functionellen Verletzungen besonders exponirten Lage dieser Theile. In gleicher Weise ist die kleine Curvatur des Magens, an der die Ingesta zunächst herunterfliessen, sind die engen Partien des Darmkanals gefährdet. Es wird wohl von keiner Seite als Zufall angesehen, dass gerade diese und andere in gleicher Weise sich verhaltende Stellen so überwiegend vom Carcinom betroffen werden. Die recurrirenden Verletzungen im weitesten Sinne des Wortes, insbesondere diejenigen,

durch welche die Bindesubstanz nicht besonders betroffen, geschweige denn blossgelegt wird, als die Causa occasionalis der Krebse anzusehen, unterliegt deshalb hier keinem Bedenken. Aber, wie bereits erwähnt, eine Erklärung für das Ausbleiben der wirklichen Heilung nach jedesmaliger Erzielung des Ersatzes ist hiermit noch nicht gegeben.

IV.

Wir stehen zunächst auch der über das Ersatzbedürfniss hinausgehenden Proliferation noch ohne Erklärung gegenüber. Eine solche zu finden, ist aber wohl möglich, wenn wir uns die näheren Verhältnisse der recurrirenden Schädigungen, wie sie nicht bloss durch wiederholte Ueberdehnung, durch thermische und chemische Schädigungen, sondern auch dauernd durch die reguläre Function der Organe bewirkt werden, ganz besonders auch an Stellen, wo chronische Entzündungen, Geschwüre, Narben, die mechanischen Verhältnisse des Organs tief gestört haben. Es ist bekannt, wie oft z. B. auf alten syphilitischen Herden der Haut, auf Lupus, an Geschwüren des Magens und anderer Theile, auf Narben, die durch diese Erkrankungen hervorgerufen sind, Carcinome entstehen, wie beispielsweise selbst an die chronische, interstitielle Hepatitis sich gelegentlich bösartige Neubildungen anschliessen, die mit der compensatorischen Hyperplasie erhaltener Parenchymtheile in Beziehung stehen. Die Schädigungen, welche durch Concretionen in mit Schleimhaut überzogenen Körperhöhlen sich bilden, will ich hier nur beiläufig bei den physikalischen Ursachen des Carcinoms erwähnen, weil die Anomalie einer krebsig entarteten Schleimhautfläche an sich ausreicht, um Concretionen zu erzeugen. Immerhin giebt es Fälle, in denen Gallensteine und andere Concremente als präexistirend angesehen werden müssen, und von ihnen sehr wohl kleine Verletzungen ausgehen und in ursächlicher Beziehung zu einer Krebsbildung in der betroffenen Schleimhaut stehen können.

Die kleinen Verletzungen, welche unter den geschilderten Verhältnissen sich einstellen, welche sich wegen der Dauer der Bedingungen, unter denen sie eintreten, fortgesetzt wiederholen, rufen zwar eine jede einen Ersatz der geschädigten Theile hervor, aber zur Ruhe kommt das Ersatzgeschäft nicht. Immer neue Defekte erfordern immer neue Zelltheilungen in den ersatzpflichtigen Ge-

weben, das Fortpflanzungsgeschäft der Zellen, welches bis dahin nur den äusserst geringen physiologischen Ansprüchen zu genügen hatte, wird aus den inneren Ursachen, deren Wirksamkeit durch die äusseren Schädigungen ausgelöst wird, neu belebt.

Die ontogenetische Fortpflanzung der Zellen aller Metazoen, die Cytogenese, geht im Gegensatz zu der vielartigen phylogenetischen Fortpflanzung der Individuen nur auf eine Weise vor sich, durch Theilung der Mutterelemente. Von der Mutterzelle auf die Tochterzelle und von dieser wieder auf das Product ihrer Theilung u. s. w. vererben sich die vorhandenen Eigenschaften. Es werden in der regulären Entwickelung neue Eigenschaften der Theilstücke ausgebildet, im Erbgang bereits erworbene Eigenthümlichkeiten können ebenso im Laufe der Differenzirung wieder theilweise oder ganz verloren gehen. So sehen wir, dass, nachdem das mittlere Maass der normalen Entwickelung erreicht ist, die Fortpflanzungsfunction bei den meisten Zellen erlischt und nur unter ganz besonderen Bedingungen noch wieder vor sich geht. Das Wesen der phylogenetischen Differenzirung, wie dasjenige der cytogenetischen, ist eine fortgesetzte Anpassung an die Bedürfnisse. Das steht fest auf Grund tausendfältiger Erfahrungen, obwohl wir in den Mechanismus dieser Vorgänge, zumal bei der Cytogenese noch keinen irgendwie ausreichenden Einblick haben. Die Bedingungen zur Entstehung einer Anpassung an die rekurrirenden Schädigungen sind nun bei all den vorher erwähnten Verletzungen durch die Dauer der Einwirkung und das stete Vorhandensein für das Proliferationsgeschäft geeigneter Zellen gegeben. Es steht in Uebereinstimmung mit den bekannten Gesetzen der Vererbung, wenn die durch Generationen hindurch gesteigerte Inanspruchnahme der Fortpflanzungsthätigkeit zu einer leichteren Auslösbarkeit dieser Function in den neuen Generationen führt. Auf diese Weise tritt, wie wir das an den vorher aufgeführten Beispielen gesehen haben, zunächst eine Ueberkompensation der Verluste ein. Für das Epithel bedeutet die Ueberkompensation die Möglichkeit der Entstehung mehrschichtiger Ueberzüge an Stelle von einschichtigen, ferner die Verdickung mehrschichtig präformirter Zellenlagen, es bedeutet die correlative Ausdehnung der Basis an ebenen Flächen, die Zunahme der Basispapillen, wo solche vorhanden sind, an Höhe und Stärke. Die Ueberkompensation seitens des Epithels bedeutet ferner die

Entstehung papillärer Tumoren, ebenso wie solche Tumoren auch durch eine in den Bereich der entzündlichen Neubildung fallende Ueberkompensation seitens der Basis entstehen können. Die Massenhaftigkeit der Neubildung hängt ab von der Ausbildung des Fortpflanzungsgeschäftes, von der einseitigen Adaptirung der Zellen an eine bevorzugte Seite ihrer Functionen, während die Fähigkeit zu anderen Functionen zurücktritt.

So erklärt sich auch, weshalb die Morphologie der Neubildung im Laufe der Generationen sich ändert, wesentlich aus den geänderten Bedingungen, unter denen die neue Brut erzeugt ist, indem die einseitige Anpassung nicht nur Fortschritte in der Richtung der regelmässigen Differenzirung, sondern unter Umständen auch Rückschritte herbeiführt.

Aenderungen des Artcharacters sehen wir in der Phylogenese oft genug bei den verschiedenen Gelegenheiten. Ein Beispiel, welches gerade denjenigen nahe liegt, deren Interesse sie besonders auf die Infectionskrankheiten hinweist, findet sich in der durch Weiterzüchtung gewisser Bakterienstämme unter den Bedingungen eines neuen Wirthes hervortretenden und experimentell oft absichtlich hervorgerufenen Steigerung der Virulenz. Hier werden, wie durch die künstliche Zuchtwahl des erfahrenen Laudwirthes bei seinen Herden, grössere Fruchtbarkeit, grösserer Fleisch- oder Milchreichthum, so durch die Lebensverhältnisse des frischen Versuchsthieres an dem Bakterienstamm grössere Fruchtbarkeit und grössere Toxicität seiner Produkte künstlich herangezüchtet. So kommt auch an den Epithelzellen, welche unter den Bedingungen solcher immer sich wiederholenden Continuitätstrennungen leben, das zu Stande, was von vielen Autoren als die grössere Selbstständigkeit dieser Zellen bezeichnet worden ist.

Fragen wir uns, worauf diese Selbständigkeit im Wesentlichen begründet ist, so ist es die exzessive Vermehrungsfähigkeit. Dazu kommt die Fähigkeit, den Ansprüchen der progredienten Fortpflanzungsthätigkeit durch Assimilation und Dissimilation der erforderlichen Nährstoffe auch unter ungünstigen Bedingungen zu genügen. Dies gilt nicht blos für die Carcinome, sondern für die echten Geschwülste überhaupt. Wenn wir in der exzessiven Fortpflanzungsthätigkeit der Zellen die erste Bedingung ihres Zustandekommens und ihres Bestehens sehen, haben wir den Schlüssel für das Ver-

ständniss der bösartigen Tumoren sowie der bekannten Combinationen und Uebergänge von gutartigen und bösartigen Bildungen.

V.

Die durch Anpassung und Vererbung gezüchtete Fähigkeit zur Ueberkompensation von Verlusten, die, an sich geringfügig, sich oft wiederholt haben, erzeugt gutartige Tumoren, so lange die Neubildung das topographische Verhältniss der verschiedenen, frühzeitig differenzirten Zellstämme nicht ändert. Bösartig verbreiten sich die Produkte der Ueberkompensation, sobald sie die im regulären Entwicklungsgang stabilirte Grenze gegen das Nachbargewebe überschreiten. Bezüglich der epithelialen Neubildung bedeutet dies, dass zur Entstehung der Invasion in die Basis eine Fruchtbarkeit nöthig ist, welche, wie das bereits vorher erörtert wurde, im Stande ist, durch die räumliche Ausdehnung der neugebildeten Zellen (Wachsthumsdruck) den Widerstand der regulären Basis zu überwinden, wenn etwa nicht die, durch irgend welche Störungen geschwächte Basis wegen des Fortfalls von Wachsthumswiderständen allein genügt hat, die Invasion herbeizuführen. Dieser letztere Modus, welcher durch die Ribbert'sche Theorie verallgemeinert wurde, kann an sich aber nur für die Primärherde Geltung haben.

Niemand wird behaupten wollen, dass die Lebensbedingungen für epitheliale Zellen an einer für sie nicht präformirten Basis im Allgemeinen günstigere seien, als an ihrer ursprünglichen, in hohem Maasse angepassten und anpassungsfähigen Basis. Wenn sich die heterotopen Deckzellen, Descendenten des primären Carcinoms, nicht nur in ihrer Existenz behaupten, sondern destruirend in die Organe vordringen, präformirte Zellen an ihrem Sitze vernichten, gelegentlich sich selbst ohne Weiteres an die Stelle von Drüsenzellen auf die von diesen ursprünglich besetzte Basis transplantiren, so kann dies nur geschehen bei einer in hohem Grade ausgebildeten Fortpflanzungsfähigkeit. Nur durch ein massenhafte Verbreitung von Seminien im Körper, wo für gewöhnlich der grösste Theil zu Grunde geht, ohne Metastasen zu erzeugen, ist überhaupt die Möglichkeit der Generalisation gegeben. Die excessive Proliferation erzeugt nicht bloss eine räumlich bedeutende Nachkommenschaft, sondern deckt auch die grossen Lücken, welche in das vorschrei-

tende Zellheer besonders durch die, im Verhältniss zu der grossen Masse der in compacten Lagern angehäuften Deckzellensprösslinge oft ungenügende Ernährung gerissen werden. Die Ergänzung dieser Lücken ist wiederum geeignet, das Fortpflanzungsgeschäft der neugebildeten Zellen noch lebhafter zu gestalten, ebenso wie die durch Vernichtung der autochthonen Parenchyme entstehenden unbedeckten Bindesubstanzflächen dies thun. So wird die Anpassung der Zellen für die Proliferationsthätigkeit noch mehr gesteigert. Wie die regressiven Vorgänge an den Deckzellen, so ist auch die Entstehung von nicht mit einer Zellschicht überzogenen Oberflächen des Bindegewebes zur Auslösung der Deckzellenproliferation geeignet (vergl. Coenen, von Oppel l. c.) und so wird durch die eigenen Effecte der die Bindesubstanz auseinanderdrängenden Neubildung der Cirkel geschlossen, der die carcinomatöse Proliferation bis ans Ende im Gange hält.

So lässt sich auch das von oft kleinen, unbedeutenden Primärherden ausgehende immense Wachsthum der Metastasen verstehen, welche nicht selten eine bis zum Tode des Individuums an Intensität sich steigernde Progredienz der Neubildung erkennen lassen. Die unter Umständen ganz unerwartete Zunahme des Wachsthums bösartiger Geschwülste lässt sich somit durch die Anzüchtung der erhöhten Fortpflanzungsfähigkeit in einzelnen Zellstämmen leicht erklären, welche den schädlichen Einwirkungen der usurpirten Basis besser als die zu Grunde gegangenen getrotzt haben.

Ebenso erklärt sich auf diese Art die Erblichkeit der Disposition für Krebserkrankungen. Diese Disposition besteht nicht in der Weise, dass sie sich in den einzelnen Organen vererbt, sondern sie ist eine allgemeine in der sogenannten Krebsfamilie. Zwar habe ich im Laufe der Jahre einmal Carcinom der Flexura hepatica coli bei Mutter und Sohn gesehen, aber das ist ein sehr seltenes Vorkommniss. Dagegen ist das Auftreten von familiärem Krebs in verschiedenen Organen an den Praedilectionsstellen oder im Anschluss an erworbene chronische Störungen das Gewöhnliche. Es erklärt sich so auch, dass immer nur ein kleiner Theil der disponirten Menschen erkrankt, weil zum Zustandekommen der Carcinombildung zwei Dinge gehören, die variationsfähigen Zellstämme und die äusseren oder inneren Schädlichkeiten, die auf sie einwirken, wozu die Bedingungen nicht überall gegeben sind. Der Rahmen dieses Vortrags verbietet es, auf die bekannten Einzelheiten hier

weiter einzugehen und zumal die Bildung des Gerüstes, insbesondere, wo dasselbe unter den Formen der entzündlichen Reaction sich entwickelt, sowie die regressiven Erscheinungen ausführlicher zu besprechen.

VI.

Von dem Krebserreger müssen wir verlangen, dass er im Stande ist, den Deckzellen die Eigenschaften anzuzüchten, welche sie befähigen, sich auf einer usurpirten Basis, fern von ihrem ursprünglichen Sitz zu behaupten und fortzupflanzen. Diese Forderung ist keine neue; bereits 1888 habe ich sie aufgestellt bei Gelegenheit einer Discussion über die Bedeutung des Scheuerlen'schen Krebsbacillus[1]). Dass die geringfügigen Zellverluste und andere Störungen, welche ein Missverhältniss zwischen Basis und Deckzellenüberzug herbeiführen, in fortgesetzter Wiederholung die vorher erörterte Züchtung bewirken können, unterliegt nach dem ausgeführten wohl keinem Zweifel. Es müssen deshalb alle Ursachen, welche diese Störungen erzeugen, als Krebsursachen in Geltung bleiben. Die empirisch gewonnene Aetiologie, welche die vorher erörterten chronischen Störungen als Gelegenheitsursachen und ungünstige mechanische Verhätnisse und erworbene Störungen chronischer Natur für die lokale Prädisposition in Anspruch nimmt, erfährt somit durch die Berücksichtigung der Cytogenese ihre wissenschaftliche Begründung. Zu den Einwirkungen, welche in dieser Art die epithelialen Zellen zum carcinomatösen Proliferationsexcess treiben, gehören sicherlich auch bakterielle; das häufige Zusammenvorkommen von Lupus und Carcinom bietet ein Beispiel hierfür, und es kann keineswegs als ausgeschlossen angesehen werden, dass auch andere Parasiten das ihrige dazu beitragen. Combination von Entozoen und Carcinom sind in einer gewissen Anzahl von Fällen gefunden worden, und es kann von vornherein nichts dagegen eingewandt werden, dass nach weiteren parasitären Combinationen gesucht werde. Nur muss man sich die Combination, falls ihr ein ursächlicher Werth zukommen soll, nicht in der Weise vorstellen, wie wir etwa den Tuberkelbacillus in tuberculösen

---

[1]) Deutsche med. Wochenschr. 1888. No. 13. S. 254 ff.

Neubildungen, wie wir ihn und andere pflanzliche Parasiten in den Producten exsudativer und productiver Entzündung vorfinden[1]).

So wie mechanische Verletzungen das Epithel an der Stelle des Primärherdes schädlich beeinflussen, so dürften die krankheitserregenden Mikroorganismen zunächst auch nur in dem Primärherd oder in seiner nächsten Umgebung zu suchen sein. Dass sie sich bei ihrer etwaigen Ausbreitung im Körper beschränken sollten auf die Besetzung der neugebildeten Epithelzellen und nur von ihnen im Körper verschleppt werden sollten, dafür haben wir kein Beispiel und die gelegentlichen Befunde von Mikroorganismen in ulcerirten Carcinomen sind von jeher für die Aetiologie abgelehnt worden.

Da das krebsige Wachsthum die Folge einer Aenderung der Eigenschaften des Epithels ist, kann die letzte Ursache des Krebses nur indirect, durch den Einfluss auf die Vorfahren, für die in den entfernteren Neubildungen gefundenen Zellen in Betracht kommen. Sie kann nur etwa noch an der Stelle nachweisbar sein, wo die von der Schädlichkeit betroffenen frühesten Ahnen der Krebszellen sich etwa erhalten haben, oder im Gerüst des Primärherdes. Bei der langsamen Entwickelung der meisten Krebse, die sicher weit vor deren klinischen Nachweisbarkeit beginnt, dürfte die Chance für einen solchen Nachweis für gewöhnlich sehr gering sein, zumal erfahrungsgemäss auch die pflanzlichen Parasiten grosse Verluste im Kampfe mit dem Körper des Wirthes erleiden und ungezählte Generationen derselben im Laufe der Krankheit zu Grunde gehen und selbst bei chronischen Affectionen noch ganze Stämme aussterben können.

Wir haben auch keinen Grund, besonders vertrauensvoll den Resultaten entgegenzusehen, welche durch das Aufsuchen von Protozoen als Krankheitserreger des Carcinoms von vielen Seiten erwartet werden, wie überhaupt die Einreihung des Carcinoms unter die Infectionskrankheiten nach den bisherigen Erfahrungen wenig Aussicht hat, in grösserem Umfange realisirt zu werden. Ich selbst habe im Laufe der Jahre in dieser Richtung zwar viele Er-

[1]) In neuerer Zeit ist sogar von einer Fernwirkung der Protozoen bei der Bildung von Tumoren die Rede gewesen. Diese Wirkung soll die Pockenkrankheit der Karpfen erzeugen, einfache herdweise Hauthyperplasien, die von Hofer und Doflein auf die in dem Nierengerüst massenhaft vorhandenen Entwickelungszustände von Myxobolus cyprini, einem Sporozoon, zurückgeführt werden. Die Autoren selbst sahen darin übrigens keinen mystischen Zusammenhang, sondern nur eine Reizwirkung auf die in Folge der behinderten Nierensecretion compensatorisch als Ausscheidungsorgan functionirende Haut.

fahrungen gesammelt, bin aber auch durch eigene Versuche der Uebertragung von menschlichem Carcinom auf Thiere, von Carcinom der Hausthiere auf Individuen der gleichen Art regelmässig enttäuscht worden. Was ich an Protozoen ähnlichen Gebilden selbst gesehen, was andere im Krebs von solchen Formationen gefunden haben, hat sich bis jetzt regelmässig als Degenerationsproduct herausgestellt; saprophytische Schmarotzer, die, wie anderswo, auch im Krebs gefunden sind, sogar eine Krätzmilbe habe ich einmal in einem Brustkrebs gesehen, scheiden ganz aus der Betrachtung aus. Culturversuche habe ich überhaupt nicht angestellt, weil es allen methodisch berechtigten Grundsätzen für die Erforschung der Infectionskrankheiten widerspricht, etwas zu züchten, dessen Praeexistenz in dem betreffenden pathologischen Object nicht erwiesen ist. Die grosse Verbreitung der Bacterien, die vielleicht noch grössere der Hefen und der thierischen Protisten macht es um so leichter, sie auf den verschiedensten Substraten nachzuweisen, je unzulänglicher Verständniss und Technik des Untersuchers sind. So erklärt sich, dass sie so oft in Culturen erscheinen, welche von Objecten herrühren, in denen sie nicht nachgewiesen sind, zumal wenn die Nährmedien ihre Entwickelnng begünstigen. Dies ist aber vielfach versucht worden und der Vorwurf, dass sie die Elemente der für die Erforschung der Infectionskrankheiten in Betracht kommenden Methodik nicht beherrschen, kann allen diesen Forschern nicht erspart bleiben. Die Wahrscheinlichkeit, bei einem derartigen Versuch mit ungeeigneten Mitteln einen wirklichen Krankheitserreger einmal zu treffen, ist eine so geringe bei der enormen Anzahl der in unserer Umgebung lebenden Arten von Protozoen und Protophyten, dass auf diesem Wege kein glückliches Resultat zu erhoffen ist. Wie die durchaus missverständliche Hereinziehung der Protozoen in diese Frage überhaupt eintreten konnte, habe ich an anderer Stelle erörtert[1]) und ich meine, mich darin in Uebereinstimmung mit allen zu befinden, welche neben ausreichender Kenntniss der allgemeinen Pathologie des menschlichen Körpers auch ausreichende Erfahrungen über die Biologie der Protozoen erworben haben.

Deshalb will ich auch nicht in eine Kritik der vielen Publi-

[1]) Berliner klin. Wochenschr. 1900. No. 30.

cationen der letzten Jahrzehnte eingehen. Nur der beiden jüngsten Forschungsergebnisse möchte ich hier gedenken, der Carcinomparasiten, welche kürzlich Herr Feinberg proklamirte, weil sie die neueste Erscheinung der Art sind, und der Carcinomätiologie des Herrn Nils Sjöbring, weil sie für mich den Anlass geboten hat, mir gerade an dieser Stelle das Wort zu erbitten.

Was zunächst die allein durch Färbung im fixirten Object aufgefundenen angeblichen Krebsparasiten Feinberg's betrifft, so stimmt deren Beschreibung überein mit dem, was in technisch einwandfreier Weise und in grösserem Umfange 1892 von Foà im Krebs nachgewiesen wurde. Auch Foà hielt diese Bildungen wegen ihrer oftmals sehr regelmässigen Struktur gleichfalls für Krebsparasiten. Feinberg untersuchte, wie Foà, vorwiegend Carcinome der Mamma und hat sein Material in derselben Weise wie Foà unter Anwendung von Osmiumsäure nach den Methoden von Flemming und Hermann fixirt. Er wandte, wie Foà, eine Farbenkombination an, in der die besonderen Affinitäten der Anilinfarben zu den Kern- und den Protoplasmaderivaten zur speciellen Geltung kommen. Foà hat seine Ansicht längst aufgegeben, dass es sich um Krebsparasiten handele, nachdem ihm auf dem internationalen medicinischen Congress in Rom 1894 namentlich Cornil entgegen getreten war und es durch weitere Untersuchungen erwiesen worden ist, dass auch diese Befunde vacuoläre Bildungen sind, die zu den Degenerationsproducten gehören und sich oft in sehr eigenthümlicher Form in den lebenden Zellen vorfinden, sowie unter der Einwirkung bestimmter Fixationsmittel ihre differenten, den Unkundigen leicht überraschenden Formen annehmen. Was nun die Ihnen im vorigen Jahr von Herrn Nils Sjöbring vorgeführten Beweisstücke für die parasitäre Aetiologie des Krebses betrifft, so habe ich schon damals meine Meinung dahin ausgesprochen, dass auch er, wie vor ihm Schüller und andere, keine Kulturen im Sinne der Reinzüchtung eines Lebewesens auf einem künstlichen Nährboden vorgenommen hat, sondern dass er nur Gewebsstückchen in einer stark alkalischen Flüssigkeit mazerirte. Diese Flüssigkeit war nach den allgemeinen Formen eines Nährbodens zusammengesetzt in recht eigenthüm-

[1]) Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft f. Chir. XXX. Congress. Berlin 1901. S. 751 ff.

licher Weise derart, dass es vielleicht garnicht nöthig gewesen wäre, die Irrthümer zu wiederholen, die diesen Versuchen zu Grunde lagen. Nichtsdestoweniger habe ich gemeint, um aus eigener Anschauung gerade diese Sjöbring'sche Maceration kennen zu lernen, seine Versuche wiederholen zu sollen, obschon ich selbst früher zu anderen Zwecken kleine Gewebsstückchen steril aufbewahrt und daran ganz ähnliche Zerfallsprodukte gesehen hatte [1]), obwohl auch Olt in Hannover die Sjöbring'schen Versuche mit Carcinomen vom Pferde und dem entsprechender Anwendung von Pferdeseife bei der Bereitung des Nährbodens ausgeführt und gebührend kritisirt hat. Ich habe mir den Nährboden ganz nach den Vorschriften Sjöbrings hergestellt mit Anwendung einer Seife aus Menschenfett, welche Herr Professor Salkowski die grosse Güte hatte, mir in sorgfältigster Weise herzustellen. Da die Verseifung eine vollständige war, war mein Nährboden fettfrei, obwohl nach den Angaben Sjöbrings Fettgehalt ihm nicht schädlich ist. Dank der Ueberlassung frischesten Operationsmaterials durch Herrn Professor Rinne habe ich dann allerdings nicht blos Carcinome zu den Versuchen benutzt, sondern auch eine gesunde Mamma von einer frischen Leiche, eine solche mit Fibroadenom, einige hyperplastische Lymphdrüsen und andere Körpertheile. Die Ergebnisse fielen im Sinne von Sjöbring positiv aus, soweit die übertragenen Gewebspartikel fetthaltig waren, sei es, dass regressives Fett sich in den krebsigen Theilen fand, sei es, dass kleinste Fettträubchen in den Gewebsstücken auf den Nährboden mit übertragen wurden. Sehr geringfügig war das Ergebniss in dem Mammäadenom, reichlicher fand ich die „Pimelodea" Sjöbring's in der „Aussaat" von einem der Mammacarcinome. Pimelodea nennt Sjöbring sein angebliches Rhizopod, weil der Zellenleib dieses amöboiden Gebildes auch chemisch eine grosse Aehnlichkeit mit Fett besitzt (von πιμελή, das Fett). In der That handelt es sich bei dem, was Sjöbring als Rhizopodenplasma ansieht, meistentheils um nichts anderes als Fett, welches durch die Maceration in das Nährmedium geraten ist und vielfach auch eine Eigenschaft angenommen hat, die es gelegentlich auch in Folge von kadaverösen Einwirkungen erlangt, nämlich sich mit

[1]) Berliner klin. Wochenschr. 1897. No. 18. S. 384.

Jod und mit Anilinfarben zu tingiren. Auch Müller'sche Flüssigkeit ist im Stande, bei längerer Einwirkung diese Färbbarkeit hervorzurufen, wie dies durch die Untersuchung von Steyerthal, die er 1888 bei mir anstellte, bekannt geworden ist und die Erklärung für scheinbare Amyloidbefunde durch Grawitz, Uhthoff und Raehlmann giebt.

Sjöbring hat eine lebhafte amöboide Beweglichkeit seiner Pimelodea konstatirt. Auch diese klärt sich in sehr einfacher Weise auf. Insbesondere sind es die Verdauungsversuche von Gad[1]), welche die auch von Quinke und beim Eidotter von Hans Virchow[2]) studirten Bewegungserscheinungen von Fett auf alkalischen Flüssigkeiten aufgeklärt haben. Wenn ranziges Fett in einer alkalischen Flüssigkeit, Sodalösung, im Präparat des hängenden Tropfens mit der Luft in Berührung kommt, machen sich mit dem Eintritt von Verseifung der Pseudopodienbewegung recht ähnliche Formveränderungen bemerkbar, die lange Zeit vor sich gehen können, bis die Verseifung vollständig ist. Auch ich kann diese Bewegungen bestätigen, bin aber nicht im Stande, daraus einen Schluss auf die Kontraktilität der Pimelodea zu ziehen, da die physikalische Erklärung vollständig ausreicht und die Reaktionen des Gebildes, wie es Sjöbring selbst zugiebt, für Fett sprechen. Was Sjöbring für Foraminiferengehäuse gehalten hat, wird durch elastische und andere Fasern vorgetäuscht, deren spiralige Krümmungen Sjöbring zum Anlass nahm, das Genus „strombodes" aufzustellen, dessen vielfache Arten die Eigenschaft hätten, Krebse zu erregen. Ich gestehe, dass ich es bedaure, meine Zeit auf die Nachprüfung verwendet zu haben. Ich meine aber, dass dies eins von den vielen Opfern ist, welche dem Fortschritt der Wissenschaft gebracht werden müssen, denn Probiren ging von jeher über Studiren.

VII.

Wenn ich zum Schluss die Ergebnisse zusammenfasse, so stellen sie sich so dar:

1. Alle Ursachen, welche Continuitätstrennungen in Deck-

---

[1]) Du Bois-Reymond, Archiv f. Physiologie. 1878. S. 183 ff.
[2]) Sitzungsber. der K. Preuss. Akademie der Wiss. 1888. XXXVII. 26. Juli, S. [977] ff.

zellenlagen herbeiführen (Abnutzung, Ernährungsstörungen, Traumen) lösen eine Proliferation intacter Zellen aus.

2. Dasselbe thun functionelle Einwirkungen, welche, besonders leicht an Drüsen erkennbar, zu compensatorischer und Arbeits-Hypertrophie und Hyperplasie führen.
3. Epithel- und Endothellagen überziehen durch reichlich vor sich gehende Zelltheilungen in verhältnissmässig kurzer Zeit freie Flächen (Fibringerinnsel, Discontinuitäten der Bindesubstanz etc.). Die Zelltheilungen hören erst auf, wenn die ganze Oberfläche bedeckt ist.
4. Die Nachkommen von Deckzellen, in denen durch häufige Wiederholung der die Proliferation auslösenden Einwirkungen (sub 1—3) beständig weitere Zelltheilungen hervorgerufen werden und somit das Fortpflanzungsgeschäft nicht zur Ruhe kommt, erwerben durch Anpassung und Vererbung eine einseitige Steigerung ihrer Fortpflanzugstüchtigkeit, während andere Functionen und morphologische Eigenschaften sich ändern oder verloren gehen.
5. Passt sich die Bindesubstanz durch entsprechende Ausdehnung ihrer Oberfläche dem Raumbedürfniss der Deckzellenneubildung an, so entstehen gutartige Geschwülste (z. B. Cysten, sowie papilläre Fibrome und Myxome etc.).
6. Uebersteigt das Maass der Deckzellen-Neubildung die Anpassungsfähigkeit (Widerstandsfähigkeit) der Bindesubstanzbasis, so entstehen bösartige Neubildungen, Carcinome.
7. Die in die Basis hineingewachsenen Deckzellen präpariren dort durch ihren eigenen Wachsthumsdruck freie Flächen, erleiden durch die Ungunst der örtlichen Verhältnisse (Raum, Ernährung) oft mit ihrer Vermehrung sich steigernde Verluste, welche Ersatzwucherungen auslösen (vergl. sub 1—3) und so wie im Primärherd auch in den Metastasen die Fortpflanzungsthätigkeit der Deckzellen in Permanenz erhalten.
8. Alle die bekannten Schädlichkeiten, welchen Deckzellenlagen unterliegen, sind Krebserreger und geeignet, destruirende Wucherungen auszulösen, sobald sie auf variationsfähige Zellstämme treffen, sofern sie oft und lange

genug einwirken, um die erforderliche Vermehrugsfähigkeit den Zellstämmen anzuzüchten, und die Voraussetzung sub 6 zutrifft.

9. Mechanische, thermische, chemische, parasitäre (pflanzliche Mikroorganismen) Einwirkungen verursachen unter den aufgeführten Bedingungen primäre Carcinome.
10. Die Generalisation der Carcinome findet statt, soweit die Bedingungen in den passiven Theilen des Körpers und ausreichende Nachkommenschaft der heterotopen Deckzellen des Primärherdes sie zulassen oder befördern.
11. Wie die Carcinombildung ist auch die Entstehung aller Proliferationsgeschwülste durch die Cystogenese zu erklären, welche durch endogene oder ectogene Einwirkungen in ihrem Ablauf geändert wird.

Was nun die weitere Forschung nach den Ursachen des Krebses betrifft, so meine ich, gezeigt zu haben, dass streng inductives Vorgehen, dass die Aufklärung des biologischen Mechanismus der krebsig wuchernden Zellen und ihrer Beziehungen zu den von der Krebskrankheit betroffenen Geweben, dass die morphologische, wie die klinische Forschung, experimentelle Arbeiten mit krebskranken Thieren und auch bakteriologische und parasitologische Forschungen unter den vorher erörterten Gesichtspunkten, kurz, dass alle die Forschungswege gleichzeitig angewandt, schliesslich auch für den einzelnen Fall die äusseren Ursachen des Krebses feststellen müssen.

Dass die experimentelle Erzeugung von Carcinom trotz der geeigneten Versuchsthiere nur geringe Chancen bieten kann, liegt nach dem Gesagten auf der Hand. Denn wenn wir über artificielle Möglichkeiten zur Erzeugung der zweckmässigen chronischen Schädigungen auch genugsam verfügen, so gehört doch noch zweierlei dazu, das nur ein Zufall gleichzeitig gewähren kann, selbst wenn wir uns alter Thiere bei den Experimenten bedienen: erstens dass wir auf Individuen mit entsprechend variationsfähigen Zellstämmen stossen, und zweitens dass die diesen Zellstämmen anzuzüchtende erhöhte Fortpflanzungstüchtigkeit auch ausreicht, um den Widerstand der Basis, der individuell schwankt, zu überwinden. Nur bei Experimenten im Grossen dürfte es gelingen, unter vielen Thieren einige wenige krebsig zu machen.

Durch die demselben Ziele zustrebende Arbeit auf wissenschaftlich geordnetem Wege vorgehender Forscher werden aber mit den Ursachen auch Mittel für die Einschränkung und Beseitigung der Schäden, soweit sie nicht jetzt schon gegeben sind, weiter aufgedeckt werden. Wir brauchen diesen Aufgaben keineswegs zweifelnd und kleinmüthig gegenüberzustehen, obschon sich das Carcinom nicht einfach unter die Infektionskrankheiten einreihen lässt.