

**Das Problem der Geschwulstmaligntät : als Antrittsvorlesung im Auszuge
vorgetragen am 13. Dezember 1913 / von Max Versé.**

Contributors

Versé, Max August, 1877-

Publication/Creation

Jena : Gustav Fischer, 1914.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/pgaxd2qk>



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

Das Problem der Geschwulstmalignität

Als Antrittsvorlesung im Auszuge vorgetragen
am 13. Dezember 1913

Von

Dr. med. Max Versé

a. o. Professor und Prosektor
am pathologischen Institut der Universität Leipzig

Mit 1 Tafel



Jena

Verlag von Gustav Fischer

1914

Mikroskopische Geschwulstdiagnostik. Praktische Anleitung zur Untersuchung und Beurteilung der in Tumorform auftretenden Gewebswucherungen. Für Studierende und Aerzte, besonders auch Spezialärzte. Von Prof. Dr. Friedrich Henke in Charlottenburg-Berlin (jetzt Professor und Direktor des pathologischen Instituts, Königsberg i. Pr.). Mit 106 größtenteils farbigen Abbildungen. 1906. Preis: 14 Mark, geb. 15 Mark.

Die Lehre von der Krebskrankheit von den ältesten Zeiten bis zur Gegenwart von Sanitätsrat Prof. Dr. Jacob Wolff, prakt. Arzt in Berlin.

Band I. Mit 52 Abbildungen im Text. (XXXII, 747 S. gr. 8°.) 1907. Preis: 20 Mark, geb. 22 Mark 50 Pf.

Inhalt: 1. Die Theorie von der Atrabilis. 2. Die Lymphtheorie. (Ende des 17. und 18. Jahrhunderts.) 3. Blastemtheorie. 4. Die Zellulärpathologie und ihre Bedeutung für die Krebslehre. 5. Die Embryonaltheorien. 6. Die Zelltheorien. 7. Die parasitären Theorien.

Band II. Mit 1 Abbildung im Text. (LXVI, 1261 S. gr. 8°.) 1911. Preis: 36 Mark, geb. 39 Mark.

Inhalt: 1. Biologische Aetiologie. 1a. Klinische Aetiologie. 2. Präcanceröse lokale Krankheiten. 3. Das Verhältnis der Krebskrankheiten zu anderen Erkrankungen. 4. Spezielle Krebsarten. 5. Allgemeine klinische Erscheinungen der Krebskrankheit. 6. Allgemeine Diagnose des Krebses. 7. Primärkrebs der Verdauungsorgane. 8. Primärkrebs der Atmungsorgane. 9. Primärkrebs des Urogenitalsystems. 10. Primärkrebs der Drüsen und einzelner drüsiger Organe.

Band III. Erste Abteilung: Statistik. Tier- und sogenannter Pflanzenkrebs. Mit 88 Tabellen im Text. (XXII, 347 S. gr. 8°.) 1913. Preis: 10 Mark.

Der Basalzellenkrebs. Eine Studie betreffend die Morphologie und Histogenese der Basalzellentumoren, namentlich des Basalzellenkrebses der Haut, der Pflasterepithel-Schleimhäute, Brustdrüsen, Speichelschleimdrüsen und Ovarien, sowie dessen Beziehungen zu den Geschwülsten im allgemeinen. Von Dr. E. Krompecher, Privatdozent für pathologische Histologie und Bakteriologie und Adjunkt am pathologisch-anatomischen Institute Nr. II der Kgl. ungar. Universität zu Budapest. Mit 12 Tafeln und einer Textfigur. Preis: 20 Mark.

Untersuchungen über den Krebs. Die Zellerkrankungen und die Geschwulstbildungen durch Sporozoen. Von Geh. Med.-Rat Dr. L. Pfeiffer, Weimar. Mit 62 Textfiguren und 1 Atlas von 80 Mikrophotogrammen. 1893. Preis: 30 Mark.

Gewebsmißbildungen. Von G. Herxheimer. Mit 34 Abbildungen im Text und 6 farbigen Tafeln. (Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Hrsg. von Prof. Dr. Ernst Schwalbe, Rostock. III. Teil, Lfg. 10.) 1913. Preis: 15 Mark.

Die Gesetze der Leukozytentätigkeit bei entzündlichen Prozessen. Von Dr. med. M. Löhlein, a. o. Prof. der Universität Leipzig. (25 S. gr. 8°.) 1913. Preis: 1 Mark.

Die vorliegende Schrift gibt eine Darstellung der Gesetze der Emigration und Infiltration und der Leukozytentätigkeit überhaupt bei der Entzündung, wobei der Verfasser gleichzeitig die neuen Lehren Schridders zu widerlegen sucht. Er hat sich dabei die Aufgabe gestellt, das Fazit aus dem für diese Fragen mit den verschiedensten Methoden auf den Forschungsgebieten der Hämatologie, Serologie, der experimentellen und deskriptiven Pathologie Gewonnenen zu ziehen, oder mit anderen Worten, die Ergebnisse aller dieser verschiedenen Forschungsrichtungen für die Kenntnis von den Gesetzen der Leukozytentätigkeit nutzbar zu machen.

Ueber die Wirkung der Struktur auf chemische Vorgänge in Zellen. Von Dr. med. et phil. Otto Warburg, Privatdozent der Physiologie an der Universität Heidelberg. 1913. Preis: 60 Pf.

Das Problem der Geschwulstmalignität

Als Antrittsvorlesung im Auszuge vorgetragen
am 13. Dezember 1913

Von

Dr. med. Max Versé

a. o. Professor und Prosektor
am pathologischen Institut der Universität Leipzig

Mit 1 Tafel

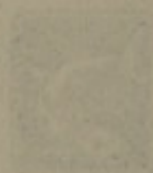


Jena
Verlag von Gustav Fischer
1914

Das Problem der Geschwulstmaligkeits

~~~~~  
*Nachdruck verboten. Übersetzungsrecht vorbehalten.*  
~~~~~

Dr. med. Max Voss



Vorwort.

Wenn ich es in der vorliegenden Abhandlung unternehme, das Problem der Geschwulstmalignität aufzurollen, so bedeutet das nichts mehr und nichts weniger als eine Erörterung des ganzen Geschwulstthemas überhaupt. Man kann den Begriff der Malignität nicht für sich entwickeln, ohne zu den so ganz verschieden beantworteten Fragen Stellung zu nehmen: Was ist ein Tumor, woraus, warum entsteht er? Weit davon entfernt, ein umfassendes Referat geben zu wollen, das ja bei der heutigen literarischen Überproduktion nur auf ein loses Aneinanderreihen der einzelnen Berichte hinauslaufen würde und auch durch die erschöpfenden Zusammenstellungen HERXHEIMER's und REINKE's in den Ergebnissen der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie von LUBARSCH-OSTERTAG, sowie durch die neuerdings erschienenen Studies in Cancer and Allied Subjects von der Columbia-University überflüssig gemacht wird, habe ich mich vielmehr bemüht, von einem bestimmten Standpunkt aus in einheitlichem Gedankengang das darzulegen, was sich im Verlauf der über diesen Gegenstand von mir abgehaltenen Vorlesungen und durch fortgesetztes Arbeiten auf diesem Gebiete als Grundanschauung herauskristallisiert hat, und versucht, dieses durch die inzwischen gesammelten mannigfachen eigenen Erfahrungen und literarischen Nachweise, die ich aus der Fülle des Gebotenen herausgriff, unter möglichst objektiver Kritik zu belegen. Zu diesem Vorgehen ermutigten vor allem die wichtigen Entdeckungen der letzten Jahre, und das um so mehr, als sie sich ausgezeichnet dem ganzen Bilde einfügten. Schon sie allein einem größeren Leserkreise zugänglich zu machen, würde eine dankbare Aufgabe sein; denn die in den Fachzeitschriften weit verstreuten Einzelpublikationen zu übersehen, ist selbst für den Spezialisten kaum noch möglich. Daher bitte ich auch um Nachsicht, wenn mir eine wertvolle Mitteilung entgangen sein sollte. Falls ich die eine oder andere beachtliche Arbeit der Neuzeit nicht speziell berücksichtigt habe, so ist das nicht als das Zeichen einer geringeren Wertung aufzufassen,

sondern vielmehr als Folge der durch äußere Gründe gebotenen Beschränkung. Für die Erörterung rein spekulativer Abhandlungen war hier kein Raum. Theorien sind über das Geschwulstproblem gerade genug aufgestellt; was uns not tut, sind Tatsachen. Allerdings ist es nicht jedermanns Geschmack, in unserer der „Idee“ so gern huldigenden Zeit sich erst durch eigene mühevollen Untersuchungen über die Grundfragen den Weg zur Erkenntnis zu bahnen.

Getreu dem dieser Schrift zugrunde liegenden Prinzip, eine möglichst umfassende Darstellung des Malignitätsbegriffs zu geben, habe ich auf meinem Spezialgebiet zu den noch schwebenden Streitfragen nur kurz Stellung genommen, überhaupt auf eine weitläufigere Auseinandersetzung der anatomischen Untersuchungsergebnisse verzichtet. Hier liegt ja auch gegenwärtig nicht der Angelpunkt des Interesses, das sich viel mehr der Chemie, der Serologie und vor allem der experimentell-biologischen Pathologie der Geschwülste zugewandt hat. Die in jüngster Zeit so erfolgreichen Aufklärungsarbeiten in diesen Disziplinen vom Standpunkt des Pathologen zu beurteilen und mit unseren Erfahrungen vergleichend zu prüfen, erschien mir besonders aussichtsreich. Wenn ich dabei, ohne mich auf eigene Beobachtungen stützen zu können, an den chemischen und serologischen Forschungen Kritik übte, so erstreckte sich diese natürlich nicht auf die Arbeiten als solche, sondern nur auf die Folgerungen, die darin für die Biologie der Geschwülste abgeleitet wurden, und auf die Frage, inwieweit sie nach den allgemein gültigen Grundsätzen Anspruch erheben konnten, aus dem engen Fachbereich als Gemeingut übernommen zu werden.

Einige neue Fälle aus dem Leipziger pathologischen Institut, die mir mein hochverehrter Chef und Lehrer, Herr Geheimer Rat Prof. MARCHAND, in dankenswerter Weise überlassen hat, und sonstige von mir noch nicht publizierte experimentelle Befunde sind an geeigneter Stelle eingestreut.

Leipzig, im Januar 1914.

VERSÉ.

Inhaltsübersicht.

	Seite
I. Allgemeine Einleitung	1
II. Die pathologischen Eigenschaften der Tumorzelle und ihre Rückwirkungen auf den Organismus	2
1. Definition der Geschwulst	2
2. Formale Genese	3
a) Theorien der embryonalen Keimabweichungen	4
b) Theorien über die Entstehung der Blastome aus fertig differenzierten Geweben	6
3. Die spezifischen Charakteränderungen der Geschwulstzelle	9
a) Morphologische Abartung	9
b) Funktionelle Abartung	10
c) Vegetative Abartung (mit Einschluß der Immunitätsreaktionen)	11
d) Chemische Abartung	18
4. Schlußbemerkungen über die Qualität der Tumorzelle	21
III. Der Ursachenkomplex der Blastomatose (kausale Genese)	23
1. Lokale Gewebsdisposition	24
a) „Präkarzinomatöse“ Krankheiten	24
b) Traumatische Einflüsse	25
c) Toxische Reizwirkungen (mit Einschluß der parasitären Noxen)	26
d) Chemie der Prädilektionsstellen	32
2. Allgemeine Disposition	33
a) Chemische Dekonstitution der „Säfte“	33
b) Altersdisposition	36
c) Erworbene und konstitutionelle Disposition	39
d) Rassedisposition	41
3. Versuche zur experimentellen Erzeugung von Geschwülsten	44
IV. Schlußbetrachtungen	56
1. Die Entwicklung des malignen Tumors	57
2. Die chemische Umstimmung des Ausgangsgewebes als innere Ursache der Geschwulstbildung und der Malignität	59
Anmerkungen	64
Literaturverzeichnis	81
Erklärung der Abbildungen	88

Inhaltsverzeichnis

I. Allgemeine Einführung	1
II. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	11
1. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	11
2. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	11
3. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	11
4. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	11
5. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	11
6. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	11
7. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	11
8. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	11
9. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	11
10. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	11
III. Die chemischen Grundlagen der Thermodynamik	21
1. Die chemischen Grundlagen der Thermodynamik	21
2. Die chemischen Grundlagen der Thermodynamik	21
3. Die chemischen Grundlagen der Thermodynamik	21
4. Die chemischen Grundlagen der Thermodynamik	21
5. Die chemischen Grundlagen der Thermodynamik	21
6. Die chemischen Grundlagen der Thermodynamik	21
7. Die chemischen Grundlagen der Thermodynamik	21
8. Die chemischen Grundlagen der Thermodynamik	21
9. Die chemischen Grundlagen der Thermodynamik	21
10. Die chemischen Grundlagen der Thermodynamik	21
IV. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	31
1. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	31
2. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	31
3. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	31
4. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	31
5. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	31
6. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	31
7. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	31
8. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	31
9. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	31
10. Die physikalischen Grundlagen der Thermodynamik	31

I. Einleitung.

In seinen berühmten Vorlesungen über die allgemeine Pathologie leitete COHNHEIM das Kapitel über die Geschwülste mit der Bemerkung ein, daß dieses Gebiet „wenn irgendeines seit den frühesten Zeiten der Medizin der Tummelplatz der mannigfachsten Spekulationen, darum aber auch mehr als irgendein anderes das Spiegelbild des jedesmaligen Standpunktes unserer Wissenschaft gewesen ist.“ Diese in den siebziger Jahren des vorigen Säkulums niedergeschriebenen Worte haben noch heute die gleiche Bedeutung, und wenngleich sich inzwischen auch vieles geändert hat und manche von VIRCHOW, dem genialen Begründer der modernen Pathologie, verfochtene Ansicht einer besseren Erkenntnis hat weichen müssen, so kann trotzdem die Onkologie noch immer als die beste Illustration für die Regel gelten, daß die Zahl der Theorien im umgekehrten Verhältnis zu unserem positiven Wissen steht. Immerhin sind auch auf diesem Gebiete besonders in der neuesten Zeit, wo planmäßig in reich ausgestatteten Spezialinstituten und von den hervorragendsten Forschern die Krebsfrage nicht nur von der anatomischen, sondern auch der chemischen, entwicklungsmechanischen und experimentell-biologischen Seite aus in Angriff genommen worden ist, doch so erhebliche Fortschritte zu buchen gewesen, daß wenigstens der Nimbus der Unangreifbarkeit zerstört worden ist, welcher dies die Menschheit seit ewigen Zeiten quälende Problem in einem noch mystischeren Lichte erscheinen ließ; von einer restlosen Lösung des ganzen Rätsels sind wir allerdings noch weit entfernt. Besonders die letzten Jahre haben eine bedeutende Vertiefung unserer Kenntnisse mit sich gebracht. Wenn auch alles noch in lebhaftem Fluß ist, so haben doch einige Ergebnisse bereits so feste Gestalt angenommen, daß wir sie als gesicherten Besitz betrachten dürfen und unsere bisherigen Anschauungen zum Teil wohl einer Revision unterziehen müssen. Doch wie jede Forschungsarbeit in ihren letzten Konsequenzen eine der ursprünglich konzentrisch gerichteten Tendenz entgegengesetzte Wirkung hat, statt einen Abschluß zu bringen, nur neue

Perspektiven eröffnet, so sind wir auch hier im Verfolg der sich stets mehrenden Direktiven zu einer solchen Divergenz in den einzelnen Forschungsrichtungen und einem solchen Reichtum an wertvollen Einzelbeobachtungen gelangt, daß der Brennpunkt der ganzen Frage: die Klärung des Begriffs der Zellmalignität zeitweise zu sehr aus der Diskussion gerückt worden ist. Auf ihn die auseinanderstrebenden Interessen wieder einzustellen, von ihm aus das vorliegende umfangreiche Material kritisch zu beleuchten und zu seiner Aufschließung zu verwerten, das sei der Zweck dieser Abhandlung.

II. Die pathologischen Eigenschaften der Tumorzelle und ihre Rückwirkung auf den Organismus.

1. Definition der Geschwulst.

Wenn wir die Geschwülste definieren als zirkumskripte Gewebsneubildungen, die, durch abnorme Wachstumsvorgänge entstehend, dem Organismus gegenüber eine gewisse Selbständigkeit einnehmen und mehr oder weniger von der Struktur ihres Mutterbodens abweichen, so umfaßt diese Erklärung die gutartigen wie die bösartigen Tumoren, ohne indessen (mit voller Absicht) alle Charakteristica, die eine Geschwulst noch vielfach hat, besonders anzugeben¹⁾. Eine allgemeingültige Definition ist überhaupt nicht aufzustellen, da wir die Geschwülste nicht scharf von den hyperplastischen Gewebswucherungen auf der einen Seite, von gewissen Mißbildungen auf der anderen Seite trennen können. Wir haben hier fließende Übergänge wie auch vielfach unter den Geschwülsten selbst; es ist daher auch nicht angängig, wie es leider immer wieder geschieht, den Krebs, der nur einen besonderen Geschwulsttyp darstellt, herauszugreifen und ohne Berücksichtigung der übrigen Blastome quasi als „Ding an sich“ zu behandeln. Das muß notwendigerweise zu einer ganz schiefen Auffassung führen.

Auch zwischen gutartigen und bösartigen Neubildungen gibt es keine scharfe Scheidung; es kommen hier Grenzfälle vor, die der Anatom als maligne, der Kliniker aber, der sie im wesentlichen nach dem Verlauf beurteilt, als benigne bezeichnet. Die bösartige Geschwulst, welche sich, nebenbei bemerkt, auch aus einer gutartigen entwickeln kann, ist im allgemeinen durch ein exzessives, infiltrierendes und destruierendes Wachstum besonders gekennzeichnet; sie neigt zum Zerfall und rezidiert gern nach ihrer Exstirpation. Außerdem erzeugt sie in vielen Fällen Tochtergeschwülste in anderen Organen und verursacht nicht selten schwere Allgemeinerscheinungen, die als Geschwulstkachexie wohl bekannt sind. Aber nicht jede maligne Neubildung braucht alle diese Eigenschaften aufzuweisen, um ihre Bösartigkeit zu dokumentieren, und

andererseits hat auch manch gutartiger Tumor in einem geringeren Grade allerdings die eine oder andere der eben genannten Eigenschaften, ohne deshalb schon als malignes Blastom gelten zu können. Allein durch ihre Größe kann eine an sich benigne Geschwulst den Tod ihres Trägers veranlassen; durch Druck auf lebenswichtige Nervenzentren kann auch eine kleine harmlose Neubildung die deletärsten Folgen haben.

2. Formale Genese.

In unserer Definition der Geschwulst liegt schon eine Aussage über ihre Herkunft: Alle Tumoren entstehen aus den Geweben ihres Trägers. Das festgelegt zu haben, ist das große Verdienst der anatomischen Forschung in den letzten 6 Dezennien. Genau vor 60 Jahren hat schon R. REMAK²⁾ dem Gedanken Raum gegeben, „daß es sich bei den krankhaften Geschwülsten nicht um eine Neubildung von Geweben (gemeint ist eine Neuentstehung aus einem formlosen Blastem, entsprechend der damaligen, besonders von ROKITANSKY lange verteidigten Lehre), sondern um eine Umbildung normaler Gewebe“ handle. Um so eigenartiger berührt in diesem Zusammenhang die in neuerer Zeit von KELLING aufgestellte und eifrig verfochtene Behauptung, daß der Krebs von außen in den Menschen hinein getragen werde durch Aufnahme embryonaler tierischer Zellen! So sollen die Krebse des Verdauungstrakts z. B. größtenteils aus den beim Genuß ungekochter Eier in ihn hineingelangenden embryonalen Hühnerzellen hervorgehen. Es beweist dieser jetzt von ihm vornehmlich auf serologische Reaktionen des Blutes Karzinomkranker gegen Hühnereiweiß gestützte Erklärungsversuch ein völliges Verkennen der fundamentalen Bedeutung unserer anatomischen Erkenntnisse, nach denen sich auch diese Krebse ohne jeden Zweifel aus den vorhandenen Geweben des Organismus meist über adenomatöse Vorstadien bilden. Im übrigen können sich die normalen Zellen einer Tierart nicht in einer anderen entwickeln, und weiter wissen wir, daß speziell embryonale Zellen auch bei geschwulstartigem Wachstum wieder die für die betreffende Tierspezies charakteristischen Gewebsprodukte hervorbringen, wovon man sich bei Menschen und Tieren an teratoiden Geschwülsten, die aus omnipotenten, der unentwickelten Hühnereizelle gleichzusetzenden Blastomeren z. B. entstehen, mit aller Klarheit überzeugen kann³⁾.

Wenn wir fragen, welche Gewebsarten sich am Aufbau von Blastomen beteiligen, so können wir antworten: alle! Ihr Anteil verringert sich allerdings mit dem zunehmenden Grade ihrer Differenzierung. Die höchst entwickelten Gewebe, die quergestreifte Muskulatur und die spezifischen Nervenzellen, die beide nur ein beschränktes Regenerationsvermögen besitzen, gehen äußerst selten in eine blastomatöse Wucherung über. Bei den Geschwülsten der quergestreiften Muskulatur, den Rhab-

domyomen, handelt es sich meist um Wucherungen embryonal ausgeschalteter unentwickelter Zellen; bei den Nervenzellen ist eine Beteiligung am Geschwulstparenchym wohl bei dem auf etwas niedrigerer Stufe stehenden sympathischen System nachzuweisen, bei dem eigentlichen Hirngewebe aber mehr als strittig. Durch die interessanten Untersuchungen von SCHREIBER und WENGLER, welche Scharlachöl, dessen wachstumsanregende Eigenschaften für das epitheliale Gewebe von B. FISCHER entdeckt wurden, in das Kaninchenauge spritzten und hier zum Teil sogar atypische Mitosenbildung in Ganglienzellen beobachteten, ist jedenfalls erwiesen, daß auch im fertigen Organismus diese Zellen noch einer Teilung und Vermehrung fähig sind, was bis dahin jedenfalls nicht sicher gestellt war.

Im allgemeinen kann man also sagen, daß wir so viele Geschwulsttypen haben, als wir Zellarten kennen. Über die Beschaffenheit der Ausgangszelle aber sind die Meinungen geteilt. Ich will auf diesen Punkt der Geschwulstanatomie nur so weit eingehen, als unsere weiteren Erörterungen davon besonders berührt werden. Speziell für die Frage nach der Ursache der Tumoren ist es nicht gleichgültig, ob das Bildungsmaterial von normalen oder von verbildeten oder gar in der Embryonalperiode verlagerten Zellen dargestellt wird. Für die letztere Annahme hat sich in einseitiger Weise COHNHEIM ausgesprochen; RIBBERT hat diese Theorie dann wieder aufgenommen und ausgebaut. Indem er die Wachstumsverhältnisse namentlich bei den malignen Geschwülsten mehr berücksichtigte, hat er sie durch die weitere Hypothese ergänzt, daß auch normale Zellen z. B. des Epithelgewebes zur Tumorbildung befähigt würden, wenn aus irgendeinem Grunde sich der Zellverband lockerte oder gar löste, was allein schon durch eine subepitheliale Bindegewebswucherung geschehen könnte. Hierdurch soll dem ursprünglich normalen Epithel der Anlaß und die Möglichkeit zu einem abnormen Wachstum, zum Eindringen in die Tiefe gegeben werden. Diese hauptsächlich die Wachstumsänderung betonende Hypothese war aber in dieser Form nicht haltbar, so daß später auf die von den verschiedensten Seiten gemachten Einwendungen hin RIBBERT noch eine mangelhaftere Differenzierung und dadurch bedingte stärkere Proliferationsfähigkeit des Epithels angenommen hat, ohne aber auf die primäre Bindegewebswucherung zu verzichten. Aber auch in dieser Fassung trägt m. E. die RIBBERT'sche Theorie der tiefgreifenden Qualitätsänderung des Epithels, die sich nicht nur auf die äußerlich natürlich besonders hervortretende Wachstumsabweichung beschränkt, bei weitem nicht genügend Rechnung. Im übrigen kann man histologisch ganz sicher nachweisen, daß eine Karzinomzellumbildung ganz isoliert auch am Rande größerer Darmkrebse in den Drüenschläuchen ohne die geringste Beteiligung des Bindegewebes gelegentlich zustande kommt, und dieses Faktum verliert nicht an Bedeutung, wenn auch RIBBERT dagegen eingewendet hat, daß ein einzelner

Fall gegen die Vielheit der anderen nichts beweise. Diese Argumentation ist wenig stichhaltig, zumal wenn man bedenkt, daß bei der Ausdehnung der krebsigen Neubildung das jeweils wirklich mikroskopisch untersuchte nur einen verschwindenden Bruchteil darstellt und der einwandfreie Nachweis dieser primären Epitheldegeneration nur unter sehr erschwerenden Umständen zu führen ist. Jedenfalls zeigt dieser Befund, daß die RIBBERT'sche Theorie keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit hat, die ihr Autor für sie anstrebt, wenn schon das weitere Wachstum der Karzinome für gewöhnlich nach dem von RIBBERT aufgestellten Modus erfolgt⁴⁾. Nach RIBBERT's Auffassung ist die Frage nach der Geschwulstentwicklung eigentlich nur ein Wachstumsproblem; die abnorme Zellproliferation wird ausgelöst durch Änderung der Umgebung, durch Aufhebung der normalen Korrelationen der Gewebe zueinander. Die Causa movens braucht also gar nicht an den Zellen selbst anzugreifen; es genügt eine Veränderung ihrer Nachbarschaft.

Die Fragestellung gestaltet sich natürlich ganz anders für diejenigen, welche in der Geschwulstzelle selbst das von vornherein aktive Element erblicken, und das sind die meisten Pathologen. Doch bestehen noch Meinungsverschiedenheiten darüber, ob die Zellen von Haus aus normal oder anormal sind. BORST nimmt z. B. für alle Geschwülste eine angeborene Grundlage an, indem auf das feinste nuancierte Änderungen in der Zusammensetzung des Idioplasmas die Ausgangszellen einer Geschwulst vor den anderen auszeichnen sollen. Ihm schließen sich SCHOTTLÄNDER und KERMAUNER in ihrer auf breiter Basis aufgebauten Monographie über das Uteruskarzinom an. Ähnlich äußert sich SCHWALBE; auch er meint, daß die Potenz der in Karzinomwucherungen übergehenden Zellen eine andere sein müsse, als bei den normalen. Ja, er spricht direkt von einer Zellmißbildung. BENEKE führt die Tumorbildung, deren Wesen seiner Auffassung nach in einer pathologischen Verteilung der Zellkräfte im Sinne einer gesteigerten Wachstumsenergie bei gleichzeitig verminderter Funktionsenergie zu suchen sei, in Anlehnung an W. ROUX auf aktiv sich während der Embryonalperiode vollziehende Zellabschnürungen zurück, deren Ursache er in einer pathologisch gesteigerten funktionellen Differenzierung und dadurch bedingten Absonderung vom Muttergewebe sieht. Die embryonale Absprengung wäre demnach bereits eine Folge von abnormen Zellzuständen, was auch ASCHOFF betont hat.

R. MEYER hebt dem gegenüber hervor, daß die passive Abschnürung doch nicht ganz ausgeschaltet werden dürfe. In diese Gruppe rechnet er vor allem die „illegalen Gewebsverbindungen“, die durch ein fehlerhaftes Ineinandergreifen benachbarter Gewebe entstehen und später beim Auseinanderrücken der Teile als abnorme Gewebseinschlüsse weit entfernt von ihrem Ursprungsort und ihrem Ausgangsorgan erscheinen. Daß andererseits die verschiedenen während der fötalen Entwicklung auf-

tretenden Anomalien durchaus nicht schon im Eikeim begründet zu sein brauchen, zeigt seiner Meinung nach am besten das Beispiel der Nebennieren bei Anencephalie, wo sie völlig normal angelegt sind und bis zum 5. Monat auch ganz gut wachsen. Dann erst bleiben sie zurück. Zur Erklärung dieses Verhaltens muß man wohl auf die Annahme von chemischen Korrelationen zwischen Gehirnsubstanz und Nebennieren zurückgreifen, und es ist wohl denkbar, daß auch andersartige Abweichungen durch Störungen ähnlicher Beziehungen hervorgerufen werden können.

Auf die Vorstellungen E. ALBRECHT's kann ich hier nur kurz eingehen. Abgesehen von einigen bei regenerativen Prozessen entstehenden Geschwulstbildungen gehen nach seiner Anschauung die Tumoren aus Fehlern im Organisationsplan der Metazoen hervor, dessen Idee durch ihre organoide Struktur, wenn auch unvollkommen, imitiert wird. Ähnlich wie die Zahnkeime, so können auch die zur späteren Tumorzelle sich umbildenden, liegen gebliebenen Keimzellen auf den ihnen adäquaten Reiz warten, durch den ihr bis dahin latenter chemischer Mechanismus in Bewegung gesetzt wird. Wie die embryonale Zelle fängt sie nun dem Organismus das Baumaterial weg, um es unter fortgesetzten Teilungen zu spezifizieren, für die Art eigentümlichen Bauten zu verwenden. Diese entwicklungsmechanische Betrachtungsweise gibt uns zwar einen trefflichen Einblick in die jeweilige architektonische Gestaltung der Neubildungen, ist aber für die Frage nach der Entstehung der Geschwülste weniger fruchtbringend gewesen.

Im Gegensatz zu diesen Autoren vertreten andere, wie v. HANSEMAN, HAUSER, LUBARSCH, MARCHAND, ORTH usw. durchaus die Ansicht, daß auch aus dem normalen fertigen Gewebe sich Geschwülste entwickeln können, die später zu erörternden Bedingungen vorausgesetzt. Und es ist in der Tat nicht einzusehen, wie sich embryonale Keimabschnürungen in alten Narben, aus denen nach Jahrzehnten Karzinome entstehen, gehalten haben sollten, wo doch alles Gewebe längst erneuert worden ist, oder warum den Zellen von Anbeginn immanente und nur der Auslösung harrende Proliferationstendenzen solange schlummern sollten, wo doch bei der Narbenbildung ihnen eine so vorzügliche Gelegenheit zu ihrer Entfaltung geboten war⁵). Solcher Beispiele kann man für die Karzinome ja eine ganze Reihe aufzählen; aber auch für das Sarkom hat neuerdings SIMON einen ganz ähnlichen Fall beschrieben, bei dem aus jahrelang bestehenden, durch operative Entfernung von osteomyelitischen Sequestern gebildeten Knochenhöhlen eine polypöse Sarkomentwicklung hervorging, also eine Geschwulstform, welche von den Anhängern der embryonalen Theorie als sichere Domäne betrachtet wurde. Daß andererseits in der Fötalperiode erfolgende Keimversprengungen die Grundlage für spätere Neubildungen abgeben können, ist gar nicht zu bestreiten; die meisten dieser Verwerfungen werden aber resorbiert

oder bleiben untätig liegen. So sind z. B. bis zum Ende des zweiten Lebensjahres Abschnürungen des Plattenepithels in der Raphe des Gaumens ein sehr häufiges Vorkommnis, wovon ich mich selbst überzeugt habe. Es bleiben hier nach Schluß der Gaumenspalte zylinderförmige Epithelstreifen eine Zeitlang erhalten, deren Achse von Hornmassen gebildet wird. Sie gehen später spurlos zugrunde, da ihnen die Möglichkeit zur funktionellen Betätigung ganz fehlt (BERGENGRÜN). Im krassen Gegensatz zu der Häufigkeit dieses Befundes steht die enorme Seltenheit von Karzinombildungen in der Mitte des Gaumendaches. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Bildung des embryonalen Uterus, wo auch große Epithelgruppen in der Nachbarschaft nach der Verschmelzung der MÜLLER'schen Gänge resorbiert werden (R. MEYER). Aus abnorm persistierenden Organbildungen und Geweben der Fötalperiode gehen nach der Annahme dieses letztgenannten Autors sehr selten Geschwulstbildungen hervor, während Gewebsverwerfungen eher dazu disponieren⁶⁾. R. MEYER hat eine ganze Anzahl solch abnormer embryonaler Gewebeeinschlüsse bei Föten zusammengestellt und in ihrer pathologischen Bedeutung eingehend gewürdigt.

Bei Tierembryonen sind Keimausschaltungen nicht gar so selten zu finden; ganz regelmäßig beobachtete W. ROUX beispielsweise persistierende Furchungszellen an verschiedenen Körperstellen der Froschlarven, wenn die Eier sehr spät befruchtet worden waren. Da aber Tumoren bei Fröschen wohl zu den größten Seltenheiten gehören, so ist anzunehmen, daß auch diese Keime meist dem gleichen Schicksal verfallen wie die oben beschriebenen. Auf der anderen Seite führen Entwicklungsstörungen, wie sie KÄSTNER z. B. bei omphalocephalen Vogelembryonen an verschiedenen Regionen sah, zu abnormen, mehr als echte Geschwülste imponierenden Wucherungen, die bei einer längeren Lebensdauer durch ihre Lage auch weitere Störungen in der Entwicklung der übrigen Organsysteme veranlaßt haben würden.

LUBARSCH hat sich der großen Mühe unterzogen, die Häufigkeit der uns bekannten Keimausschaltungen in den verschiedenen Organen mit der Zahl der dort vorkommenden Tumoren zu vergleichen und hat gefunden, daß nur an den Nieren, die auch HERXHEIMER zum Gegenstand gleichartiger Untersuchungen gemacht hat, ein deutlicher Parallelismus zu konstatieren ist, ein großes Mißverhältnis aber an der Haut und am ganzen Verdauungskanal⁷⁾. Aus dem Versagen der vielen Experimente, welche auf die Erzeugung eines Blastoms hinzielten, den Schluß zu ziehen, daß dies für einen Zusammenhang zwischen Tumor und Gewebsmißbildung ein „nicht zu unterschätzender Hinweis“ sei (HERXHEIMER), geht zu weit; denn das Rohe des Experiments kann niemals die feinen dauernden und abgestuften Reizwirkungen, wie sie im Organismus in vielen Fällen der Geschwulstgenese zugrunde liegen, ersetzen. Mit Sicherheit aber sprechen sie dagegen, daß einfach die Ausschaltung aus

dem normalen Verband, die Entspannung durch Isolierung schon zur Auslösung eines malignen Wachstums genüge. Darauf weist auch die große Seltenheit ektopischer Chorionepitheliome hin, jener Geschwülste, die nach den grundlegenden Untersuchungen MARCHAND's aus den an sich schon höchst wucherungsfähigen und aggressiven ektodermalen Elementen der fötalen Placenta hervorgehen, Zellen, die sehr häufig in die Lungen verschleppt werden, wie SCHMORL zuerst nachgewiesen hat. Aus diesem letzteren Befund zog ABDERHALDEN dann den Schluß, daß im Blute Abwehrstoffe gegen dieses körperfremde Eiweiß entstehen und kreisen müßten, ein Gedanke, der äußerst fruchtbringend war, da er zum Ausbau der genialen Methode ABDERHALDEN's zur Erkennung der Schwangerschaft durch serologische Reaktionen führte⁸⁾. Daß nach Injektion von Placentargewebe Antistoffe auftreten, ist ja schon länger bekannt. Auf Grund dieser Tatsachen kann man natürlich gegen meine obige Bemerkung einwenden, daß durch diese das fremdartige Eiweiß abbauenden Fermente die verschleppten chorialen Zellen geschädigt würden, so daß sie sich nicht weiter entwickeln könnten. Man muß in der Tat annehmen, daß dem so ist, und daß ähnliche Verhältnisse auch ein Haften künstlich in die Zirkulation eingebrachter Zellen in den Organen verhindern. So hat v. HANSEMANN Aufschwemmungen von abgeschabten Epidermiszellen und von Leberzellen je 60 Ratten in die Blutbahn injiziert, um durch die Erfolglosigkeit dieser Experimente darzutun, daß die einfache Zellisolierung nicht genügt, eine Blastomatose hervorzurufen. Allerdings kann auch hier mit einem gewissen Recht der Einwand gemacht werden, daß auch diese Injektionen die Bildung von Abwehrfermenten, bzw. Cytotoxinen gegen das arteigene Eiweiß nach sich gezogen hätten. Aber auch Überpflanzungen von bereits in atypischer Wucherung begriffenen Epithelzellen, wie sie durch Injektion des schon vorher erwähnten, von B. FISCHER zu diesem Zweck erstmalig verwandten Scharlachöles oder anderer lipidlöslicher Stoffe entsteht, deren genauere Kenntnis uns WACKER und SCHMINKE vermittelt haben, ergaben kein anderes Resultat, als wie wir es auch beim Menschen sehen, wenn beispielsweise durch eine Stichverletzung epidermoidales Epithel in die Tiefe verlagert wird: Die Zellen wachsen etwas, bilden einen rundlichen Körper, der zentral verhornt, und gehen dann zugrunde. Solche homoioplastischen und autoplastischen Transplantationen atypisch gewuchelter Epidermiszellen in das subkutane Gewebe haben neuerdings v. LAMEZAN und gleichzeitig v. HANSEMANN ohne jeglichen Erfolg ausgeführt. Hier ist also eine direkte Serumeinwirkung wie bei der Injektion unmittelbar in das Gefäßsystem, die übrigens auch v. LAMEZAN mit dem gleichen Material und dem gleichen negativen Ergebnis vorgenommen hat, auszuschließen. Wenn wir bedenken, welch glänzende Erfolge wir bei den experimentellen Tumorüberpflanzungen haben, und wenn wir das völlige Versagen dieser Transplantationsversuche mit dem doch in lebhaftem Wachstum begriffenen

normalen Epithel dagegen halten, so müssen wir zu der Überzeugung kommen, daß die Geschwulstzelle etwas ganz anderes ist als eine nur durch äußere Umstände in eine falsche Wachstumsrichtung gedrängte Normalzelle. Das zeigt sich auch bei der Ausbildung von echten Chorionepitheliomen, um auf das obige Beispiel nochmals zurückzukommen; ihnen können dann auch die im Blute gleichfalls gebildeten Abwehrfermente nichts anhaben, wie ein Fall beweist, in dem der positive Ausfall der ABDERHALDEN'schen Schwangerschaftsreaktion bei einer Frau im 6. Lebensdezennium durch das Vorhandensein einer solchen, spät entstandenen Geschwulstbildung seine überraschende Erklärung fand (PALTAUF). An dieser Stelle möchte ich noch einiger anderer einfacher Versuche mit Scharlachölinjektion am Magen verschiedener Tiere gedenken, die HAGA angestellt hat. Auch er erhielt nichts weiter als atypische Epithelwucherungen, die mehrfach die Grenze der Schleimhaut überschritten und in die Submucosa vordrangen, also krebsähnliche Bilder, aber keine Krebse.

3. Die spezifischen Charakteränderungen der Geschwulstzelle.

Die durch die eben angegebenen Unterschiede noch bei weitem nicht erschöpfte Differenz zwischen der normalen und der Geschwulstzelle hat v. HANSEMANN zu der Aufstellung des Begriffs der Anaplasie⁹⁾, der Entdifferenzierung, geführt, die nicht nur morphologisch in solchen Fällen, wo die Tumorzellen durch ihre abweichende Form besonders gekennzeichnet sind, zum Ausdruck kommt, sondern auch in dem ganzen physiologischen Verhalten. Diese anaplastische Umbildung kann bei den malignen Neubildungen unter Umständen einen so hohen Grad erreichen, daß ein im Vergleich zum Muttergewebe völlig anderes Zellbild entsteht¹⁰⁾. Es prägt sich diese morphologische Abartung nicht nur an der ruhenden Zelle, sondern auch an der sich teilenden Zelle aus, bei welcher große Verschiedenheiten in der Mitosenbildung auftreten, die allen Normen Hohn sprechen. Aber diese atypischen Mitosen sind nicht spezifisch für die Geschwulstbildung; nur ihre Häufung macht, wie das v. HANSEMANN selbst ausdrücklich hervorhebt, ein Gewebe verdächtig auf blastomatöse Entartung und kann diagnostisch bei Beurteilungen von Probeexzisionen in Betracht gezogen werden. Sie finden sich auch bei überstürzter Regeneration. Ich erwähnte sie schon vorher bei den Scharlachölinjektionen der Retina; auch sonst hat man sie vielfach experimentell erzeugen können und sogar bis zu 8polige Mitosen beobachtet, namentlich bei Schädigung des Hodens von Fröschen kurz vor der Brunstzeit, wobei auch die Chromosomen in der sich teilenden Zelle gelegentlich in Unordnung gerieten. Bei diesen überhasteten Reparationen entstehen schließlich vielkernige Riesenzellen, offenbar weil sich das Protoplasma infolge des zunehmenden Druckes der sich im engen Raum rapid ver-

mehrenden Zellen nicht mehr mit teilen kann; aber sie verschwinden nach kurzer Zeit wieder, indem diese Teilung nachgeholt wird (LAUCHE). Auch bei künstlicher Entwicklungserregung von Amphibieneiern z. B. durch eine Stichverletzung werden häufig seltsame, meist wohl als pathologisch aufzufassende Mitosenformen beobachtet (LEVY). Ich wollte auf diese Verhältnisse nur deshalb hinweisen, weil in neueren Arbeiten gelegentlich der auch von v. HANSEMAN bekämpfte Irrtum wieder auftaucht, daß diese abweichenden Mitosen nur ein Attribut der Geschwulstgewebe seien ¹¹⁾.

Andererseits ist die morphologische Abartung der Zellindividuen in den Neubildungen absolut nicht proportional dem Grade der Malignität; das zeigen unter vielen anderen Tumoren besonders die Knochenmetastasen von angeblich gutartigen Strumen der Schilddrüse ¹²⁾ und auch der höchst eigentümliche und deshalb hier besonders erwähnte Fall ASKANAZY's von multiplen Lungengliomen bei einem Neugeborenen, die aus metastasiertem, nicht blastomatös gewucherten Hirngewebe einer Encephalocèle hervorgegangen waren. Daß diese Knoten und Knötchen in den Lungen, an Zahl mehr als 50, trotz ihres histologisch anscheinend ganz normalen Aufbaues maligne Eigenschaften besaßen, beweist ihr Einwachsen in die Lymphbahnen. Es erhellt auch aus diesem Beispiel wieder, daß die Wachstumsenergie aller morphologischen Anaplasie spotten kann.

Auch funktionell ist selbst bei malignen Tumoren, wie allgemein bekannt ist, nicht gar so selten eine durchaus zweckmäßige Leistung des Geschwulstgewebes beobachtet worden. Dem überall zitierten Fall v. EISELSBERG's, in welchem die durch Exstirpation einer malignen Neubildung der Schilddrüse entstandene Kachexia strumipriva nach der Entwicklung einer Knochenmetastase sich zurückbildete, sind nicht minder interessante andere an die Seite zu stellen, die sich auch auf die erst neuerdings genauer erforschten Funktionen der Organe mit innerer Sekretion beziehen. So muß beispielsweise die Anregung der sexuellen Fröhereife durch Tumoren, wie sie bei embryonalen Mischgeschwülsten, besonders der Keimdrüsen und der Zirbeldrüse, dann bei den angeborenen Neubildungen der Nieren und auch bei den Nebennierentumoren bemerkt wurden (ASKANAZY, DIETRICH), auf eine funktionelle Beeinflussung der Genitalsphären durch fermentative Sekrete dieser Blastome zurückgeführt werden. Nicht so eindeutig sind Befunde, die NEUSSER als Zeichen einer Hyperfunktion der primär blastomatös erkrankten Nebenniere betrachten möchte. In den beiden von ihm nur ganz kurz mitgeteilten Fällen deuteten bei der wegen Apoplexie kurz vor dem Tode erfolgten Aufnahme in das Krankenhaus alle klinischen Zeichen, besonders der exquisite Drahtpuls, auf eine Schrumpfniere hin; die Sektion ergab aber überraschenderweise ein ganz normales Nierenbild, weiter aber eine nicht näher beschriebene Geschwulstbildung in der Nebenniere, die NEUSSER als karzinomatös bezeichnet. Bei der heutigen Annahme, daß die Pro-

duktion des Adrenalins im Mark der Nebenniere stattfindet, von dem aber Karzinome nicht ausgehen können, ergibt sich da ein gewisser, vielleicht allerdings nur durch die Namengebung bedingter Widerspruch¹³⁾. Mit größerer Sicherheit kann dagegen das Ausbleiben einer abnormen Hautpigmentierung und des ADDISON'schen Symptomenkomplexes überhaupt bei primären Nebennierenkarzinomen im Gegensatz zu andersartigen Zerstörungen dieses Organs (durch Tuberkulose oder metastatische Tumoren) auf eine funktionelle Leistung des Geschwulstparenchyms bezogen werden. Das Fehlen von Diabetes bei primären Pankreaskarzinomen, die zumeist von den Ausführungsgängen ausgehen, ist in diesem Zusammenhang weniger zu verwerten, da die Grundursache für das Auftreten der Glykosurie, ob Parenchymschwund, ob Inseldegeneration, bisher nicht einwandfrei festgestellt ist. Bekennt man sich zur Inseltheorie, so wäre das Fehlen des Diabetes bei Erhaltensein von Inselgewebe innerhalb der Krebsmassen schon genügend erklärt. Auf die allerdings gewöhnlich nur mangelhafte Ausbildung besonders geformter Zwischensubstanzen bei malignen Neubildungen der Bindegewebsreihe sei nur der Vollständigkeit halber aufmerksam gemacht.

Es ist also auch hinsichtlich der funktionellen Betätigung des Geschwulstparenchyms eine Anaplasie, wenn wir diesen Ausdruck auch einmal auf die biologischen Reaktionen anwenden wollen, nicht immer so ausgesprochen, wie man es bei der übrigen Abartung der Tumorzelle a priori erwarten sollte; immerhin hat in den meisten Fällen das Geschwulstgewebe im Vergleich zum normalen, wenn überhaupt, doch nur ganz minderwertige Leistungen aufzuweisen. Daß aber selbst die morphologisch am meisten veränderten Zellen bei Carcinoma scirrhum mammae z. B. auf funktionelle Reize noch ansprechen, zeigt das Auftreten von Sekretgranula nach Reizung durch Pilokarpin und Nukleoproteiden (GUERRINI). Bei diesen Versuchen ergab sich allerdings ein Parallelismus zwischen der Abnahme dieser Reaktion und der morphologischen Strukturabweichung.

Der sinnfälligste Ausdruck der physiologischen Abartung ist und bleibt besonders bei den bösartigen Tumoren der Wachstumsexzeß, der anscheinend meist völlig unbeeinflusst von irgendwelchen regulierenden Kräften und daher auch als „autonom“ bezeichnet die hervorragende Eigenschaft aller Geschwülste bildet, wenn er sich auch bei den gutartigen Tumoren für gewöhnlich in bescheidenen Grenzen hält und nicht dauernd in die Erscheinung tritt. In seiner Steigerung ist ein Hauptmerkmal der Malignität gegeben, ohne daß dadurch aber ihr Wesen erschöpfend erklärt würde. Vor allem ist bei diesen pathologischen Wachstumsvorgängen vielfach ein völliges Auseinanderfallen, ja ein förmlicher Gegensatz der sonst so eng geknüpften Beziehungen zwischen funktionellen und vegetativen Äußerungen im Zellenleben zu konstatieren; während sonst die Minderung der Funktion eine Atrophie der Zelle nach

sich zieht, erfolgt bei den blastomatösen Prozessen vielmehr eine Erhöhung der Assimilation und Proliferation (BENEKE, BORST). Im allgemeinen kann man sagen, daß je höher differenziert ein Tumor ist, er auch um so langsamer wächst, da die weitergehende Reifung seines Parenchyms natürlich mehr Zeit beansprucht. Das stimmt auch mit den Beobachtungen bei den Impftumoren in der Tierpathologie überein, von wenigen Ausnahmen abgesehen (BASHFORD). Gerade in der Erforschung dieses Wachstumsproblems hat die experimentelle Tumorforschung ganz ungeahnte Möglichkeiten aufgedeckt. EHRLICH, welcher schon vor etwa 6 Jahren einen Mäusetumor auf die 60. Generation übertragen hatte, konnte bereits damals ausrechnen, daß man bei jedesmaliger Weiterimpfung auf 10 Mäuse, dem theoretisch keine Schwierigkeiten im Wege stehen würden, bis zu diesem Zeitpunkt einen Geschwulstkubus erhalten hätte, dessen Kante 1000 Billionen km lang wäre, eine Strecke die das Licht erst in 105 Jahren durchlaufen könnte. Das sind ganz schwindelnde Zahlen, die nur in Parallele zu setzen wären mit Berechnungen über die Möglichkeiten, welche sich aus einer Entwicklung aller Keimzellen ergeben würden.

Allein durch dieses Verhalten zeigen die Tumorelemente eine Selbständigkeit, die normalen Zellen unter den gleichen Bedingungen nie zukommt. Es scheint, als sei der ganze Zellmechanismus nur auf die Proliferation eingestellt; alle anderen Eigenschaften treten dagegen ganz zurück. Sogar die Individualspezifität haben die Blastomzellen aufgegeben, die bei den Transplantationen normaler Gewebe nach unseren neuesten Erfahrungen sich so stark äußert, daß auch bei gelungener Anheilung das Transplantat späterhin doch durch körpereigene Zellen wieder ersetzt wird, also nur eine intermediäre Funktion ausübt. Nur die Artspezifität erscheint bei den Tumoren noch gewahrt, aber auch dieses Gesetz wird allem Anschein nach gelegentlich durchbrochen, wie wir später noch sehen werden. Als eine weitere Besonderheit kommt hinzu, daß bei geeigneter Auswahl in den Serientransplantationen sich sogar Virulenzsteigerungen erzielen lassen (BASHFORD), ja, daß in den periodischen, graphisch darstellbaren Schwankungen der Impfausbeute die Minima zu vermeiden sind (BASHFORD, MURRAY und BOWEN).

Auch in anderer Beziehung haben sich bemerkenswerte Unterschiede herausgestellt; so sind die Geschwulstzellen gegen äußere Einwirkungen z. B. meist viel widerstandsfähiger als normale Zellen; Kälteeinwirkungen von 10° werden 2 Jahre lang ertragen, ohne daß die Transplantationsfähigkeit litte (EHRLICH). Das hängt wohl, ganz allgemein ausgedrückt, mit ihrer minder hohen Organisation zusammen. LUBARSCHE hat durch vergleichende Untersuchungen mit normalen Geweben für die Krebszellen eine erhöhte Vitalität festgestellt. Auf der anderen Seite aber sind diese auch wieder empfindlicher als normale Zellen; das ergibt sich besonders aus den hervorragenden Untersuchungen CARREL's über die Kultivierung

von Geweben. Unter gleichen Bedingungen läßt sich auf Plasmanährböden normales Gewebe länger züchten als sarkomatöses, das auch langsamer wächst. Vielleicht spielen dabei die Ernährungsverhältnisse eine Rolle: das Sarkomgewebe ist auf ein Übermaß eingestellt; bei dem feiner regulierten normalen Gewebe kann eher eine Adaption stattfinden. Während wir also im Körper ein unbegrenztes Wachstum der Geschwulstzellen feststellen, stehen sie hier gegen die normalen Gewebe zurück, die umgekehrt, in den Körper eingepflanzt, zugrunde gehen würden. Außerordentlich interessant sind CARREL's Versuche mit embryonalen Geweben. Er konnte fötales Hühnerbindegewebe über 1 Jahr lang kultivieren, so daß man auch da wohl berechtigt ist, von einer unbeschränkten Wucherungsfähigkeit zu reden. Trotzdem veränderte das Gewebe seinen Charakter nicht. Ein Herzfragment von einem Hühnchenembryo schlug noch bis zum 140. Tage seines Lebens außerhalb des Organismus, nachdem es kurz nach der Entnahme seine Bewegungen eingestellt und 1 Monat lang in diesem Zustand verharret hatte. Nach der 14. Passage wurde es dann in mehrere Teile zerlegt, und nun fing der zentrale Abschnitt an, wieder zu schlagen, und pulsierte 2 Monate fort, 60—120 mal in der Minute, und zwar so, daß bei jeder neuen Passage zuerst die Schnelligkeit zunahm, dann die Aktionen wieder geringer wurden, um nach 2—3 Tagen völlig aufzuhören, bis sie durch die Übertragung auf einen frischen Nährboden wieder angeregt wurden. Das wiederholte sich immer wieder und demonstrierte in ausgezeichneter Weise, wie das embryonale Gewebe unter allen Umständen versucht, auch außerhalb des Organismus die ihm planmäßig zugewiesenen Aufgaben durchzuführen, ohne von der ihm vorgeschriebenen Bahn abzuweichen. Das von dem gleichen Herzen gezüchtete Bindegewebe, welches 173 Passagen durchmachte und 15 Monate alt war, vermehrte sich in 10 Tagen um das 12—15 fache. Diese bedeutsamen Experimente lehren, daß auch normale Gewebe einer außerordentlich weitgehenden Vermehrung fähig sind, wenn man sie isoliert und dem regulierenden Einfluß des Organismus entzieht. Teile des ausgewachsenen Organismus sind weniger proliferationsfähig als fötale Gewebe. Würde man letztere auf ein Tier transplantieren, so würden sie sich, wenn sie überhaupt angingen, nicht anders verhalten wie auch sonst überpflanztes arteigenes Embryonalgewebe: es würde eine gewisse Zeit wachsen, dann stehen bleiben und sich schließlich zurückbilden. Derartige Versuche, wie ich sie eben andeutete, wären jedenfalls bedeutungsvoll für die Beantwortung der Frage, ob schon die einfache Auslösung der durch keine Organkorrelationen mehr gebundenen aber normalen Proliferationsfähigkeit eines einzelnen Gewebes genügt, um eine Tumorbildung hervorzurufen. Ich zweifle allerdings keinen Augenblick an dem negativen Ergebnis.

Auch LAMBERT und HANES haben Karzinom- und Sarkomgewebe *in vitro* kultiviert; sie beobachteten amöboide Bewegungen an den Zellen,

die sich auf mitotischem Wege vermehrten, und Phagocytose von Karmin-körnchen, lauter Eigenschaften, die 9 Jahre vorher schon LEO LOEB an Kulturen normalen Hautepithels bemerkt hatte. Aber eine weitere interessante Tatsache stellte sich bei ihren Experimenten heraus, nämlich daß die malignen Geschwulstzellen ebensogut auf dem Plasma künstlich immunisierter, wie natürlich immuner (sog. Nuller) und normaler Tiere (Ratten) wuchsen. Hier sind eben die Bedingungen ganz verschieden von denen des Tierkörpers, worauf besonders COCA aufmerksam gemacht hat auf Grund von anders gearteten Versuchen. Bringt man nämlich Serum immunisierter Tiere und Krebs epithel zusammen in die Bauchhöhle eines gleichartigen Tieres, so gehen die Karzinomzellen zugrunde. Offenbar kann das Serum erst im Organismus seine Wirksamkeit entfalten in Kontakt mit adäquaten lebenden normalen Zellen, durch die seine Kräfte aktiviert werden. Ich will an dieser Stelle nicht weiter auf die Immunitätsreaktionen, die man an Tiertumoren geprüft hat, eingehen und nur bemerken, daß eine passive Immunisierung durch Injektion von Immunserum nicht zu erzielen ist, wohl eine aktive dadurch, daß man Zellen eines wenig zur Impfung geeigneten Tumors überträgt, die in dem neuen Wirtsorganismus resorbiert werden und ihm dadurch einen Schutz gegen die Impfung mit einer andersartigen virulenteren Geschwulst verschaffen. Es ist zweifellos, daß hierdurch Schutzkräfte mobil gemacht werden gegen die übertragbaren Tumoren; aber man muß stets im Auge behalten, daß es sich dabei um vorher gesunde Tiere handelt, die gegen die Transplantation eines zwar artgleichen, ihrem Organismus aber fremden Tumormaterials resistent gemacht werden, die aber auf der anderen Seite durch diesen Schutz nicht etwa auch gefeit sind gegen eine spontane Geschwulstentwicklung aus ihren eigenen Körperzellen, wie die Beobachtungen von CLUNET, BASHFORD und HAALAND lehren. Nach BASHFORD sind sämtliche Immunisierungsversuche machtlos gegen Spontantumoren. Auch gegen die Inokulation des körpereigenen Tumors an einer anderen Stelle schützen sie nicht. Es ist ein großer Unterschied, ob sich ein Tumor spontan in einem Körper bildet, oder ob man ihn von außen hineinbringt; die Medien sind ganz und gar verschieden, und wir können daher aus den Ergebnissen der experimentellen Geschwulstforschung nur mit aller Vorsicht Schlüsse auf die menschliche Pathologie ziehen. Diese Verschiedenheit zeigt sich auch in dem Verhältnis zwischen Impfausbeute und dem Alter der Tiere: die Transplantationen gelingen am besten bei jungen Tieren; Spontantumoren entstehen nur bei alten. Die großen therapeutischen Erwartungen, welche man an die serologischen Tierexperimente geknüpft hatte, sind jedenfalls bislang nicht in Erfüllung gegangen.

Daß aber auch bei malignen Spontantumoren des Menschen Schutzstoffe autogen unter besonderen Umständen in ausreichender Menge gebildet werden, um ein Zurückdämmen (ich sage nicht Heilung) des

destruierenden Wachstums zu bewirken, das zeigen Fälle, in denen durch operative Maßnahmen ein großer Teil der Neubildungen entfernt worden war, der Rest sich dann erheblich zurückbildete oder ganz verschwand. Viel zitiert wird bei dieser Gelegenheit ein Fall von ROTTER, der einen Mastdarmkrebs exstirpierte, das Rezidiv zweimal exkochleierte und dann ein völliges Verschwinden des Primärtumors beobachtete. Der Patient ging aber später an einer großen Metastase in der Beckenschaufel zugrunde. Ähnliche Beobachtungen hat LOMER zusammengestellt¹⁴⁾. Es sind das aber nur vereinzelte Abweichungen von der Regel, daß Krebse nach unvollständigen operativen Eingriffen rascher wachsen, eine Annahme, die allerdings in der ihr für gewöhnlich gegebenen Verallgemeinerung vielleicht etwas übertrieben ist, da einmal auch sonst während der Lebensdauer der Geschwülste Schwankungen in der Wachstumsintensität vorkommen und andererseits auch später zu erwähnende Experimente LUBARSCH's gegen die übergroße Bedeutung von Traumen für die Wachstumssteigerung sprechen. Natürlich wird man von vornherein der einem solch lokalen Verschwinden gern gegebenen Deutung als „Krebsheilung“ mit größtem Mißtrauen begegnen; wie vorsichtig man sein muß, lehrte uns ein Fall, von dem uns ein Teil der Organe, welche von einer auswärts vorgenommenen Sektion stammten, zur Begutachtung vorgelegt wurden. Es handelte sich im wesentlichen um den mittleren Abschnitt der vorderen Brustwand mit Haut und Weichteilen, an welcher äußerlich eine dreieckig gestaltete größere Narbenfläche mit einzelnen kleinen höckerigen Vorwölbungen an den Randpartien besonders auffiel. Es wurde dazu bemerkt, daß bei der 41jährigen Frau ein seit 6 Jahren bestehender Mammakrebs an dieser Stelle früher eine ausgedehnte Ulceration erzeugt hatte, die aber im Laufe der Zeit ganz spontan, ohne irgendwelche therapeutischen Maßnahmen abgeheilt sei. In der Tat hatte diese ausgezeichnet epithelisierte Narbenfläche, abgesehen von den kleinen mit Haut überzogenen Vorwölbungen am Rande, ein ganz unverdächtiges Aussehen. Bei der mikroskopischen Untersuchung aber zeigte sich, daß unter der oberen straffen Narbengewebslage allenthalben schmale Krebszellschläuche das darunterliegende Gewebe durchzogen, deren Lumen z. T. von verfetteten abgestoßenen Zellen ausgefüllt wurde: das Karzinom war also oberflächlich glatt vernarbt, in der Tiefe aber wohl erhalten. Es konnte also selbst von einer partiellen Heilung keine Rede sein. Die Frau starb infolge einer weitgehenden Generalisation des Karzinoms über die meisten inneren Organe.

In den oben angeführten Fällen erkläre ich mir die Rückbildung dieser Krebse so, daß bei den unvollkommen durchgeführten Operationen reichlicher Tumormaterial zerstört und schneller resorbiert wird, dadurch gelegentlich eine allerdings vorübergehende stärkere Produktion von Schutzstoffen einsetzt und so ein partielles Ausheilen des Krebses ermöglicht wird. Es liegen dem offenbar ähnliche Bedingungen zugrunde wie der

aktiven Immunisierung eines Krebskranken mit histologisch gleichartigem oder gar eigenem Geschwulstmaterial, wobei man den zu Brei verrührten Tumor in gewissen Zeitabständen injiziert. Zweifellos hat diese Methode in einzelnen Fällen gute Erfolge gezeitigt, sowohl im Tierexperiment (BLUMENTHAL, LEWIN), als auch beim Menschen (BERTRAND, inoperables Mammakarzinomrezidiv: Heilung; ROVSING, Osteosarkomrezidiv des Oberschenkels, Sarkomrezidiv des Oberschenkels, Melanosarkom der Leber: Heilung in allen 3 Fällen). Um bei dieser von BLUMENTHAL als Autovaccine bezeichneten Methode der Gefahr einer künstlichen Metastasierung zu begegnen, kann man auch mit 3tägigen Autolysaten von Geschwulstzellen arbeiten; auch mit ihnen gelingt es z. B., Spindelzell-sarkomknoten (Impftumoren) von der Größe eines Tauben- bis Hühner-eies bei der Ratte durch eine einmalige Einspritzung zum Schwinden zu bringen. BASHFORD steht allerdings diesen Angaben skeptisch gegenüber, da er, wie schon erwähnt, bei Spontantumoren der Tiere keine immunisatorischen Effekte erzielen konnte. Dem widerspricht eine andere Mitteilung BLUMENTHAL's, in welcher dieser Autor ausführt, daß auch bei einem spontanen Mastdarmkarzinom des Hundes diese Methode unter mehrmaliger Wiederholung der Injektion eines Breies von einem anderen rectalen Hundekrebs einen Rückgang der pflaumengroßen Knoten bis auf wenige Reste bewirkte, in denen nach der Exstirpation Karzinomgewebe noch mikroskopisch nachzuweisen war.

Daß diese Behandlungsweise auf der anderen Seite aber auch vielfach versagen muß, liegt auf der Hand; der Organismus ist derart erschöpft oder vielleicht auch chemisch umgestimmt, daß er selbst auf die Peitsche nicht mehr reagiert und keine genügend starken Abwehrstoffe bilden kann, deren Produktionsstätte wohl auf Grund der Befunde BRAUNSTEIN's vorwiegend in die Milz zu verlegen ist. Dafür sprechen auch die Versuche von BIACH und WELTMANN, welche feststellten, daß eine Simultanimpfung von Sarkom- und Milzgewebe besonders dann einen hemmenden Einfluß auf das Angehen der Tumorzellen erkennen läßt, wenn die Milz von geschwulstbehafteten Ratten stammte (wohl bemerkt von Ratten mit Transplantationstumoren), während Injektionen von Leber, Niere und Muskel derselben Tiere ohne jegliche Wirkung blieben¹⁵⁾.

Daß im Serum bei sehr vielen Trägern maligner Neubildungen fermentartige Stoffe kreisen, welche für die betreffende Zellart (in weiteren Sinne) spezifisch sind und von ABDERHALDEN als Abwehrfermente bezeichnet werden, darf wohl als sicher gestellt gelten. Ihr Nachweis kann mit einer gewissen Einschränkung als wertvolles diagnostisches Hilfsmittel neben anderen bei der klinischen Beurteilung sehr wohl mit-sprechen, wenn eine sehr sorgfältig mit vielen Kontrollen arbeitende Methodik (OELLER und STEPHAN) eingehalten wird. Da diese Reaktion aber an gekochtem Kребseiweiß, also an einem Gewebe, das abgesehen von der physikalischen Änderung zum mindesten eines wichtigen Schutz-

stoffes, der lipoiden Zellhülle, beraubt ist, angestellt wird und wir andererseits auch bei ihrem positiven Ausfall intra vitam keine Wachstumsheftung an der Geschwulst sehen, so hatte ich mir die Vorstellung gebildet, daß diese Fermente die intakte lebende Tumorzelle jedenfalls nicht angriffen, sondern nur auf Zerfallsmaterial eingestellt seien, oder aber daß sie, an sich vielleicht auch zu schwach, durch Zellantifermente unwirksam gemacht würden. Leidet doch auch das Placentarepithel nicht unter den entsprechenden Fermenten¹⁶). Eine ganz andere Erklärung gibt FREUND, dessen später zu besprechende cytolytische Reaktion in schroffem Gegensatz zu der von ABDERHALDEN angegebenen zu stehen schien. Während FREUND gerade behauptet, daß Karzinomserum die Krebszellen nicht auflöst, werden sie bei der ABDERHALDEN'schen Methode verdaut! FREUND arbeitet aber mit nativem Karzinomeiweiß, ABDERHALDEN mit gekochtem, denaturiertem. Dasselbe Prinzip, welches nach FREUND bei entsprechender Vorbehandlung des Krebsgewebes eine schützende Wirkung gegen das die Zellen sonst auflösende Normalserum (das bei dem ABDERHALDEN'schen Dialysierverfahren gerade unwirksam ist) ausübt, ein im Karzinomserum enthaltenes pathologisches Nukleoglobulin, soll nach FREUND's Versuchen auch den positiven Ausfall der ABDERHALDEN'schen Reaktion bedingen. Es schützt die unveränderte, es verdaut die gekochte Krebszelle! Andererseits löst eine gewisse Substanz im Normalserum (eine durch Äther extrahierbare Fettsäure) die lebenden Karzinomzellen auf und läßt die gekochten unberührt. Also eine Umkehrung der Wirkungen bei Änderung des Substrates¹⁷). Wenn sich diese Befunde bestätigten, so fiel damit auch die biologische Bedeutung, welche diesen „Fermenten“ von ABDERHALDEN allerdings mit einer gewissen Reserve beigelegt wird; sie würden dann zu Schutzstoffen im gerade entgegengesetzten Sinne: für die Karzinomzellen. So einleuchtend die ABDERHALDEN'schen Theorien auch sind, man darf nicht vergessen, daß die aus ihnen abgeleiteten Reaktionen, wenn sie auch anscheinend für die Ausgangshypothese sprechen, doch auf Bedingungen beruhen, die unter natürlichen Verhältnissen nicht vorkommen. Daß irgendwelche Körperschutzstoffe auch bei den malignen Geschwülsten produziert werden können, ist wohl nicht zu bestreiten; darauf weisen ja die Immunitätserscheinungen mit Bestimmtheit hin, wenn sie auch an sich sehr variabel sind. Ob diese Schutzstoffe mit den ABDERHALDEN'schen Fermenten identisch sind, ist die Frage. Ob weiterhin die Fermente, welche bei der ABDERHALDEN'schen Reaktion in Aktion treten, wirklich an das pathologische Nukleoglobulin FREUND's gebunden sind oder neben ihm vorkommen (was wohl im Hinblick auf die Schwangerschaftsreaktion ABDERHALDEN's, auf die natürlich der FREUND'sche Erklärungsversuch nicht paßt, doch sehr zu erwägen wäre), das zu entscheiden, ist nicht meine Aufgabe. Diese Nachprüfung wie auch die Aufklärung des Gegensatzes in den Anschauungen der beiden eben genannten

Autoren muß Spezialforschern überlassen bleiben; hier können nur die Ergebnisse und die aus ihnen für die allgemeine Biologie der Geschwülste abzuleitenden Folgerungen berücksichtigt werden.

Diese Überlegungen leiten über zu einer Betrachtung der chemischen Eigenschaften überhaupt, welche die malignen Geschwulstzellen besitzen. Die darüber vorliegenden Feststellungen sind Errungenschaften des letzten Vierteljahrhunderts. Doch sind die Forschungsergebnisse auch auf diesem Gebiete nicht einheitlich, teilweise sogar sich widersprechend. Das liegt m. E. hauptsächlich daran, daß die einzelnen Krebsarten in ihrer Verschiedenheit bei diesen Untersuchungen nicht genügend gewürdigt worden sind. Außerdem ist die Arbeitsmethode ziemlich roh; meist muß mit Preßsäften gearbeitet werden, die ja aber nicht nur Krebsgewebe enthalten. Auf diese Weise ist einmal festgestellt worden, wohl zuerst durch FREUND, daß die Karzinomgewebe sich durch einen größeren Reichtum an Kohlehydraten, die Sarkomgewebe durch eine auffallende Vermehrung des Peptongehalts dem Mutterboden gegenüber auszeichnen. Diese Angaben beziehen sich also auf die von den betreffenden Geschwulstarten vorzüglich benötigten Nährstoffe und erfuhren eine Ergänzung durch die Beobachtung NEUBERG's über Abweichungen in dem Gehalt und dem gegenseitigen Verhältnis der mineralischen Baustoffe. PETRY fand dann noch eine starke Zunahme des Nukleoproteids, das beispielsweise im Mammakarzinom gegen das normale Drüsengewebe um 70 % vermehrt war, ein Quantum, das dem Kernreichtum nicht parallel ging. Doch kann im allgemeinen nach NEUBERG von einem besonderen Krebs-eiweiß keine Rede sein.

Viel mannigfaltiger sind offenbar die Abweichungen der enzymatischen Vorgänge; aber auch da herrscht keine Einheitlichkeit, was wohl ebenfalls auf die von allen Spezialforschern gewöhnlich viel zu wenig beachtete Verschiedenheit bei den Geschwülsten auch der gleichen Art zu beziehen ist. Die Untersuchungen erstrecken sich fast ausschließlich auf das krebsige Epithelgewebe. NEUBERG, BLUMENTHAL, WOLFF stellten die oft ganz eminente eiweißverdauende Kraft der Karzinomzellen fest. Setzt man sie anderem Organbrei zu, so wird die Autolyse ganz erheblich gesteigert. In einigen Fällen konnte NEUBERG auch ein heterolytisches Ferment in ihnen aufzeigen, was sie befähigen würde, andere Organsysteme anzugreifen¹⁸⁾. Nach demselben Autor ist in den Karzinomen die Autolyse an sich so stark erhöht, daß schon in frisch entnommenen Tumoren die Endprodukte (Purinbasen, Aminosäuren) nachzuweisen sind. Auch bezüglich des durch die Krebszellen bewirkten fermentativen Abbaues von Eiweißkörpern, deren Konstitution genau bekannt ist, sind oft beträchtliche qualitative Unterschiede von ABDERHALDEN beobachtet worden. Bei allen normalen Körperzellen erfolgt die Zersetzung der Nahrungsstoffe stets ganz gleichartig; ein Ferment löst dabei das andere ab, bis schließlich ganz identische Endprodukte übrig bleiben. Bei den Tumorzellen ist das häufig anders.

Sowohl die Richtung ist verändert wie auch der Angriffspunkt ein anderer als bei den normalen peptolytischen Fermenten. H. FISCHER entdeckte im Magensaft bei Carcinoma ventriculi eine weitere Abnormität des peptolytischen Ferments, nämlich das Eiweiß weit über die Albumosen bis zur freien Aminosäure abzubauen. Ich kann an dieser Stelle nicht alle die einzelnen Befunde anführen, welche ein abweichendes Verhalten der Enzymwirkung bei den malignen Geschwulstzellen dartun. Da aber die uns allerdings nur aus ihren Wirkungen bekannten Fermente selbst wieder Stoffwechselprodukte der Zellen sind, so ist auch aus diesen Abartungen auf einen atypischen chemischen Aufbau der Geschwulstzelle zu schließen, und darin liegt die Hauptbedeutung der obigen Befunde für unsere Betrachtung.

Die Wirkungen, welche diese anormalen Sekret- und Abbauprodukte der Geschwulstzellen an Ort und Stelle wie auch durch Resorption auf den Gesamtorganismus ausüben, sind in ihren Einzelheiten gar nicht zu übersehen. Um ein Beispiel für eine lokale chemische Beeinflussung zu geben, greife ich nochmals auf die schon vorher erwähnte Feststellung H. FISCHER's zurück, welcher daraus den weiteren Schluß zieht, daß durch den abnorm weitgehenden fermentativen Abbau der Eiweißkörper bis zu ihren Endprodukten Leucin, Tyrosin, Lysin u. a. von seiten der Magenkarzinome das Fehlen der freien Salzsäure im Magensaft eine einfache Erklärung finde, indem sie nämlich durch die Aminogruppen der eben genannten Spaltprodukte gebunden werde. Daß auch lokalisierte Fernwirkungen infolge Aktivierung von Organfermenten durch die abnormen Stoffwechselprodukte der Tumorzellen sich gelegentlich in überraschender Weise äußern, dafür bildeten u. a. die oben besprochenen Fälle von sexueller Frühreife einen interessanten Beleg. Aber auch ganz spezifische Sekretionsvorgänge treten mitunter am Krebsgewebe sehr stark hervor, wie Gallensekretion in Leberkrebsen und ihren Metastasen. Natürlich werden diese Sekretprodukte weiterhin resorbiert, und wenn ihre Menge auch in dem eben zitierten Fall für eine schädigende Wirkung zu gering ist, so beweist er uns doch, daß auch Ausscheidungen höher entwickelter Sekrete vorkommen, die am unrechten Ort produziert und resorbiert unter Umständen auch stärkere nachteilige Folgen für den gesamten Organismus haben können. So ist theoretisch eine Salzsäureproduktion bei gewissen Formen von Magenkrebs wohl denkbar, um so mehr, als man bei ihnen gelegentlich, wenn auch sehr selten, eine deutliche Zellsonderung, ähnlich wie in den Fundusdrüsen, beobachten kann. Im allgemeinen muß man aber doch daran festhalten, daß den größten Beitrag zu den die Krebskachexie verursachenden Faktoren die beim Zerfall der Karzinomzellen frei werdenden und in die Säftezirkulation übergehenden pathologischen Enzyme liefern. Darauf weist auch der Umstand hin, daß dieser Symptomenkomplex sich am ausgesprochensten und am frühesten bei den Krebsen des Verdauungstraktus einstellt, auch ohne daß erheblichere Passagebehinderungen eine Rolle spielten.

Am ehesten werden die abnormen von den Geschwulstzellen gelieferten Produkte im Blutserum, das ihren Austausch vermittelt und gegen sie wieder Antifermente oder (nach ABDERHALDEN's Terminologie) Abwehrfermente mobil macht, nachzuweisen sein. Tatsächlich hat man denn auch nach verschiedenen Richtungen hin serologisch ein abweichendes Verhalten konstatieren können. Wie ABDERHALDEN bereits 1910 ausgeführt hat, wird sich der Organismus gegen das durch den Zerfall des abnorm konstituierten Krebszelleiweißes (der Name Krebs nicht im streng histogenetischen Sinn gebraucht) durch Abgabe von Stoffen, die diese Substanzen abbauen, wehren; er konnte in der Tat gelegentlich peptolytische Fermente im Blute Krebskranker finden. Auf diese Überlegungen gründet sich auch seine vorher bereits kurz erwähnte serologische Untersuchungsmethode zum Geschwulstnachweis; da es in einem hohen Prozentsatz von Fällen gelingt, mit Sarkom- und Karzinomserum differente Wirkungen zu erzielen, so beweist dies einmal eine Abweichung in der Eiweißkonstitution der beiden Haupttypen von Tumorzellen, das andere Mal eine durchgreifende Verschiebung in der Serumzusammensetzung gegen die Norm. Aber auch stark antiproteolytische Kräfte treten mitunter im Karzinomserum hervor, so daß von einer Einheitlichkeit keine Rede sein kann. Die Befunde wechseln sogar bei ein und demselben Fall, wie sich besonders bei einer schon vorher kurz gestreiften Methode gezeigt hat, die, von FREUND und KAMINER ausgearbeitet, die Sera hinsichtlich ihrer lytischen Wirkungen auf die betreffenden Geschwulstzellen prüft. Sie beruht auf der Beobachtung, daß das Serum eines an einer malignen Neubildung leidenden Kranken die artgleichen Geschwulstzellen nicht angreift, sondern nur agglutiniert (FREUND, NEUBERG), sie sogar, wenn man sie mit diesem Serum vorbehandelt, gegen den Angriff des normalen Serums schützt, das sie sonst auflöst (FREUND). Durch einen Zusatz von Karzinomserum kann man ebenfalls den Einfluß des Normalserums aufheben; ebenso ist diesem letzteren durch Ätherausschüttelung das wirksame lösende Prinzip zu entziehen. Dieses ist nach FREUND u. KAMINER eine ätherlösliche Fettsäure, die dem Karzinomserum fehlt, welches auf der anderen Seite aber in einem pathologischen Nukleoglobulin noch einen Paralytiker für die normale cytolytische Fettsäure besitzt. Aber diese Reaktion, die in einer großen Zahl von Fällen stimmt, und deren Richtigkeit man bei Tiertumoren durch Weiterimpfung der mit den verschiedenen Seris vorbehandelten Zellen beweisen kann (FREUND und KAMINER, HIRSCHFELD), fällt ganz verschieden aus, je nachdem man das Serum nach einer Mahlzeit, bei welcher Fett resorbiert wurde, oder in nüchternem Zustand dem Patienten entnimmt (ARZT und KERL), und erscheint auch gelegentlich bei andersartigen Erkrankungen (SCHMORL), so daß sie streng genommen keinen Anspruch auf Spezifität erheben kann (KRAUS, GRAFF und RANZI). Doch ist sie bei den malignen Tumoren selbst in einem so hohen Prozentsatz nachweisbar, daß man ihr eine gewisse spezifische

Bedeutung nicht absprechen kann, wenn es auch noch inopportun ist, daran so weitgehende Folgerungen bezüglich der Allgemeindisposition zu knüpfen, wie FREUND und KAMINER es tun. Andere serologische Reaktionen, wie Fällungen mit Geschwulstextrakten oder hämolytische Reaktionen mit Hühnerblutkörperchen (KELLING) sind noch weniger typisch (BRÜGGEMANN, HALPERN u. A.) und können hier nicht weiter besprochen werden. Auch die schon zuverlässigere Meiostragminreaktion ASCOLI's, die auf Verminderung der Oberflächenspannung bestimmter Tumorantigenlösungen bei Zusatz von Karzinomserum im Gegensatz zu normalem Serum und dadurch bedingter Vermehrung der Tropfenzahl bei gleichen Quanten beruht, berührt unser Thema nicht näher.

Was an dieser Stelle speziell interessierte, war einmal der Nachweis der gelegentlich sogar mit den groben Methoden der Zellzertrümmerung schon aufzudeckenden Abartungen im chemischen Aufbau der malignen Geschwulstzelle selbst und dann der mittels feinerer serologischer Untersuchungen deutlich darzustellenden Unterschiede bei den gleichfalls auf eine andersartige chemische Zellkonstitution hinweisenden Stoffwechselprodukten im allgemeinsten Sinne des Wortes. Wie es sich mit der physikalischen Beschaffenheit der Krebszellen verhält, darüber können wir nichts aussagen, da wir bislang nichts davon wissen. Ob hier elektrolytische Abweichungen, Änderungen der Spannungsverhältnisse eine Rolle spielen, entzieht sich zunächst völlig unserer Kenntnis, was um so mehr zu bedauern ist, als nach der Elektronentheorie auch die chemischen Veränderungen letzten Endes elektrischer Natur sein sollen.

4. Schlußbemerkungen über die Qualität der Tumorzelle.

Ziehen wir das Fazit zunächst aus den rein anatomischen Forschungsergebnissen, so gelangen wir schließlich zu einem mehr vermittelnden Standpunkt. Aus unseren früheren Darlegungen kann m. E. nicht daran gezweifelt werden, daß Geschwülste sich aus normalen fertigen Geweben entwickeln können unter Umständen, die wir z. T. schon besprochen haben, z. T. noch später erörtern werden. Den Ausgangspunkt bilden hierbei vor allem die mit den größten Proliferationsqualitäten ausgestatteten sog. Indifferenzonen, wofür ich früher bei der Untersuchung der blastomatösen Wucherungen des Verdauungskanales auch histologische Belege beigebracht habe¹⁹⁾. Dort liegen sie am Hals der Drüsen; an anderen drüsigen Organen finden sie sich in den Ausführungsgängen. In der Haut werden sie durch die Keimschicht vertreten, am Periost durch die Cambiumlage. Es sind also jeweils die Zellen, die von Haus aus am meisten indifferent geblieben sind und daher die größten Entwicklungsmöglichkeiten bieten. Ob dabei in manchen Fällen noch eine primäre idioplastische Verbildung des betreffenden Zellmaterials eine Rolle spielt, ist nicht zu beweisen, wenn auch andererseits diese Auf-

fassung den großen Vorzug hat, die bei verschiedenen Neubildungen hervortretende vererbare Disposition gut erklären zu können²⁰). Aber auch von embryonal verlagerten Keimen ist eine ganze Reihe von Tumoren oder geschwulstartigen Bildungen abzuleiten. Das gilt eo ipso für die Teratome und teratoiden Blastome, die nach der wohl jetzt allgemein akzeptierten MARCHAND-BONNET'schen Theorie aus einer frühzeitig abgesprengten Blastomere oder gar aus einem befruchteten Polkörperchen (wie Epignathi, Sacralteratome, intraabdominelle fötale Inklusionen²¹)) entstehen; das gilt namentlich auch für viele Geschwülste der Niere, wahrscheinlich für die multiplen Fibrome der Nerven und andere mehr. Jedoch auch da handelt es sich, vielleicht mit Ausnahme der eher zu den Mißbildungen zu rechnenden Teratome, nicht mehr um normale embryonale Zellen; wir müssen vielmehr annehmen, daß auch sie eine weitergehende Änderung erfahren haben, wie sich aus den vorher angestellten Überlegungen zwingend ergibt (Resistenz der Chorionepitheliumzellen gegen die Abwehrfermente, planmäßig organisiertes Wachstum normaler embryonaler Zellen im Züchtungsversuch). Selbst bei den gutartigen Neubildungen, welche von fötalen Verwerfungen ausgehen, erreichen die Zellen bei der blastomatösen Entwicklung nie den Grad der Gewebsreife wie ihre normalen Geschwisterzellen. Bei den malignen Tumoren sind die Unterschiede vollends ganz evident. Die äußerst seltenen angeborenen Karzinome und Sarkome bestehen aus Elementen, die sich von den normalen Zellen beträchtlich unterscheiden; ihnen fehlt eine Reihe von Eigenschaften, die jene auszeichnen, vor allem die Fähigkeit, sich in das Mosaik des übrigen Zellorganismus entsprechend einzuordnen. Auch hier durchläuft die Zelle eine gewisse über mehrere Generationen sich erstreckende Entwicklung, ehe sie zur Tumorzelle wird, wie aus den später zu besprechenden interessanten Experimenten O. HERTWIG's abzuleiten ist, genau so wie bei der Geschwulstbildung aus fertig differenziertem Gewebe; auch hier muß sich erst eine neue Zellrasse ausbilden, ein sehr treffender Ausdruck, den HAUSER geprägt hat. Jedenfalls ist es ganz unmöglich, diese durchgreifende strukturelle und chemische Abweichung von der Norm dadurch erklären zu wollen, daß eine embryonal verlagerte Zelle bei der später durch irgendein akzidentelles Moment erfolgenden Auslösung ihres Proliferationsvermögens sich ganz anders gearteten Verhältnissen gegenüber gestellt sieht als zur Zeit ihrer Ausschaltung. Bei dem typischen Beispiel einer solchen Geschwulstentwicklung aus versprengten Keimen der Nebenniere sehen wir eigentlich immer dieselben Bilder wiederkehren. Welche Variationen treten uns aber bei den Karzinomen anderer Organe entgegen! Es müssen da ganz fundamentale Zelländerungen Platz gegriffen haben, mag es sich nun um ursprünglich embryonal ausgeschaltete oder um fertig differenzierte Zellen handeln, welch letztere sich besonders bei der Regeneration ja auch wieder dem ursprünglichen embryonalen Typ nähern.

Die formale Genese der Geschwülste, d. h. die Art des Ausgangsmaterials, wäre also insoweit festgelegt, als es sich in allen Fällen um körpereigene (beim Chorionepitheliom um arteigene, nur „halb“ körpereigene) Zellen handelt, die im einen Fall aus embryonal verlagerten oder auch ungenügend differenzierten Keimen, im anderen Fall aus fertig differenzierten Geweben hervorgehen, stets aber über den Umweg einer besonderen, sich allmählich immer mehr von der Norm entfernenden Entwicklung. Dabei sehen wir, daß namentlich bei den malignen Tumoren die Änderungen des Zellcharakters auch morphologisch häufig besonderen Ausdruck finden, daß starke Abweichungen in den biologischen Eigenschaften erscheinen, indem die funktionellen Leistungen meist ganz zurück, die proliferativen Vorgänge aber ganz in den Vordergrund treten, so daß der Wachstumsexzeß bei den meisten bösartigen Blastomen völlig das Bild beherrscht. Diese Alterationen haben ihr stoffliches Korrelat in einer oft auch chemisch direkt nachweisbaren Dekonstitution des Zelleiweißes, welche wiederum einen abnormen Stoffwechselablauf bedingt mit allen seinen vorher oberflächlich skizzierten Nebenwirkungen, zu denen auch ein Teil der unter den Begriff der Geschwulstkachexie fallenden Erscheinungen gehört.

III. Der Ursachenkomplex der Blastomatose.

Wir können uns also aus dem vorliegenden Forschungsmaterial sehr wohl eine allgemeine Vorstellung von dem Charakter der fertigen Geschwulstzelle machen, wenn auch eine Menge von Einzelfragen noch lange nicht genügend geklärt sind. Es schließt sich nun sofort die weitere Frage an: Aus welchem Grunde entsteht ein Tumor, was gibt den Anstoß zu der Entgleisung der späteren Geschwulstzelle? In dieser weiten Fassung ist die Frage überhaupt nicht zu beantworten. Nach allem was wir wissen, und das ist nicht viel, können wir wenigstens das eine sicher sagen: es gibt keine einheitliche Geschwulstetiologie. Charakteristischerweise also eine Negation! Jeder einzelne Tumorfall muß auf seine ätiologischen Bedingungen jedesmal besonders untersucht werden. Die kausale Genese ist die Achillesferse der ganzen Onkologie!

Wenn auch immer wieder in allen Sprachen gepredigt wird, man solle nicht den Krebs, sondern die Krebse studieren (richtiger und zweckentsprechender müßte man sagen: die Geschwülste), so wird doch immer wieder mit dem gleichen unbefriedigenden Effekt versucht eine allgemeingültige einheitliche ätiologische Formel aufzustellen. Es haben da die großartigen bakteriologischen Entdeckungen auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten eine unerwünscht ansteckende Nachwirkung gehabt.

1. Lokale Gewebsdisposition.

Daß ganz verschiedenartige Einflüsse zu demselben Ziel führen können, das zeigen uns schon die von ORTH als präkarzinomatöse Krankheiten bezeichneten, allbekannten pathologischen Vorgänge, die lokal den Boden für die Entstehung eines Krebses vorbereiten. Ihre Ursachen können mechanischer, physikalischer (thermischer, aktinischer), chemischer, infektiös-entzündlicher, kurz sehr mannigfacher Art sein; die von ihnen erzeugten Gewebsalterationen können in letzter Linie eine mehr oder weniger gleichartige Krebsentwicklung im Gefolge haben. Dabei macht ORTH nochmals besonders aufmerksam auf den langen Zeitraum, der oft zwischen dem Auftreten des Karzinoms und diesen primären Gewebsveränderungen liegt, welche v. BRUNN bei den unserer Beobachtung am leichtesten zugänglichen Krebsen der äußeren Decke unter 368 Fällen nur 48 mal nicht nachweisen konnte. So entwickelte sich in einem von v. BERGMANN untersuchten Fall eines der umfangreichsten Karzinome auf einer 36 Jahre alten sehr ausgedehnten Brandnarbe. Ähnliche Fälle sind vielfach beschrieben worden; ich selbst habe eine solche Beobachtung 1908 mitgeteilt²²⁾, welche eine Karzinombildung auf einem 50 Jahre alten Ulcus des Fußes betraf, das nach einer Erfrierung im 8. Lebensjahr entstanden war und nie ganz ausheilte! Gerade bei Fällen dieser Art wo wir es mit einem regenerierten und erst im weiteren Verlauf sekundär pathologisch veränderten Epithel zu tun haben, hält die Theorie von der embryonalen formalen Genese oder ihrer Abart: von den embryonal mißbildeten Zellen der Kritik nicht stand. Es erhebt sich immer wieder die ohne befriedigende Antwort bleibende Frage: weshalb verstreicht eine derartige Reihe von Jahren, ehe das Epithel sich auf seine besonderen, ihm von Hause aus immanenten abnormen Qualitäten oder Qualitätsanlagen besinnt? Noch weniger kann uns diese Anschauungsweise eine genügende Erklärung geben für die Krebse, welche aus alten Knochenfisteln entstehen, die sekundär mit Epithel ausgekleidet worden sind. Ein diese oben erwähnte Zeitdifferenz ebenfalls sehr gut illustrierendes und an sich höchst interessantes Beispiel ist ein von ORTH beobachteter Brustdrüsenkrebs, der sich im Anschluß an eine vor 20 Jahren in die Mamma eingedrungene Nadel entwickelt hatte. Ich will mich hier nicht weiter in der Aufzählung von Einzelbeispielen verlieren, die für einen Zusammenhang zwischen chronisch traumatischer Schädigung sprechen, möchte nur an dieser Stelle im Anschluß an den letzten Fall noch bemerken, daß ORTH die Möglichkeit einer Geschwulstentwicklung nach einem einmaligen Trauma zugesteht insofern, als hierdurch eine Gewebsnarbe geschaffen wird, an die sich dann die Krebsbildung anschließen kann, und zwar in inneren Organen anscheinend viel früher als bei den Narben der Haut. Es ist gar nicht zu bestreiten, daß gelegentlich ein

direkter Zusammenhang zwischen Trauma und Neubildung anzunehmen ist (Sackträgerlipome z. B.). Auch akute Verletzungen kommen dabei in Betracht, wovon wir uns selbst bei der Untersuchung eines von PERTHES exstirpierten Os multangulum majus überzeugen konnten, in welchem im Anschluß an eine 6 Wochen zurückliegende Fraktur durch Sturz auf die Hand ein kleinhaselnußgroßes Riesenzellensarkom entstanden war, dessen Entwicklung durch die Röntgenphotographie kontrolliert werden konnte. Solche intime Beziehungen zwischen Tumor und Trauma sind allerdings nur in seltenen Fällen nachzuweisen; meist liegt das letztere weiter zurück und die örtliche Koinzidenz ist vielfach eine rein zufällige.

Es mag hier noch einer experimentellen Untersuchungsreihe, die sich auf die wachstumsbeeinflussende Wirkung des Traumas bezieht, besonders gedacht werden. LUBARSCH mißhandelte die verschiedensten Spontan-tumoren bei Tieren in der mannigfachsten Weise; nie bekam er eine Wachstumsbeschleunigung. Bei den Fibroadenomen der Ratte fand er beispielsweise trotz allen Klopfens keine einzige Mitose. An bilateral erzeugten gleichgroßen Impftumoren war die Folge der Gewalteinwirkung auf einen der beiden eher ein Wachstumsstillstand, ja sogar eine Rückbildung. Diese Resultate stehen im Widerspruch zu den bei Menschen und auch bei Tieren von anderer Seite beobachteten Wachstumsanregungen, z. B. nach Operationen, Erfahrungstatsachen, die LUBARSCH selbst auch an anderer Stelle gebührend hervorgehoben hat. Sicherlich ist die Art des Traumas wie des Tumors wie des Trägers nicht gleichgültig für den Ausfall dieser Versuche²³⁾. Von besonderem Interesse aber sind noch Experimente, die LUBARSCH nach der Richtung hin unternahm, durch einmalige traumatische Gewebsschädigung die Entstehung einer Tochtergeschwulst zu erreichen, was ihm in der Tat durch Stichelung der Leber bei 2 Fällen von Mäusekarzinom gelang, das sonst nur ausnahmsweise mikroskopisch kleine Metastasen setzte. Er wurde zu diesen Versuchen veranlaßt durch die Beobachtung, daß bei einem Manne nach einer Fraktur des Unterarmes sich in wenigen Monaten an dieser Stelle eine Metastase von einem primären Ösophaguskarzinom entwickelte, von dem im übrigen nur noch zwei kleine Tochterknoten in der Leber entstanden waren. Bei den Mäusen hatten Knochenfrakturen keinen derartigen Effekt. Jedenfalls aber ist die Feststellung für die Unfallsbegutachtung von größter Wichtigkeit, daß auch für die Metastasenbildung der Boden durch ein einmaliges Trauma vorbereitet werden kann, welchem im übrigen LUBARSCH für die Entwicklung eines Primärtumors wohl die Bedeutung einer wesentlichen, nicht aber der einzigen Bedingung einräumt.

Kehren wir nach dieser Abschweifung zu den präkarzinomatösen Erkrankungen zurück, so wären vielleicht noch zu den mehr mechanischen Einwirkungen die bei Cholelithiasis sich zeigenden chronischen Reizungszustände der Gallenblasenwand zu zählen; das Zusammenfallen von

Gallensteinleiden und Gallenblasenkarzinom ist eine solch gewöhnliche Erscheinung und das Primäre der Gallensteinbildung wird namentlich durch Beobachtung von kleinen Krebsen im Fundusteil so überzeugend demonstriert, daß über die wechselseitigen Beziehungen der beiden Zustände eigentlich kaum ein Zweifel obwalten kann. Ähnlich wird sich das Abhängigkeitsverhältnis zwischen Blasen- und Nierensteinen und den entsprechenden malignen epithelialen Neubildungen gestalten.

Auch gutartige Tumoren können als präkarzinomtöse Erkrankung (in weiterem Sinne) aufgefaßt werden; denn wir sehen, wie aus ihnen nicht so selten maligne Neubildungen hervorgehen, während sie selbst oft einem chronisch-entzündlichen Reizungszustand ihre Entstehung verdanken. Ich glaube, das für die Polypen und Adenome des Magen-Darmkanals sicher nachgewiesen zu haben; in den meisten Fällen haben dort die Krebse ein solches Vorstadium, und man kann hier gelegentlich die Umwandlung des Epithels auch in seiner morphologischen Erscheinungsform gradatim ausgezeichnet verfolgen. Bei den in seltenen Fällen auf dem Boden tuberkulöser Darmaffektionen sich bildenden karzinomatösen Wucherungen (HERZOG) gehen auch polypenartige Erhebungen und adenomartige Hyperplasien der Schleimhaut voraus. Die bei der interessanten Polyposis adenomatosa des Dickdarmes auftretende Krebsbildung ist am ehesten mit den bei dem Xeroderma pigmentosum entstehenden Karzinomen zu vergleichen, beides Erkrankungen, die offenbar auf einer kongenitalen Disposition (labiles chemisches Gleichgewicht?) der betreffenden epithelialen Zellarten beruhend schon durch leichtere Reizungen entzündlich katarrhalischer Natur in dem einen, aktinischer in dem anderen Fall ausgelöst werden. Auch die Karzinome, welche aus vikariierenden hyperplastischen Wucherungen des Lebergewebes hervorgehen, wie sie uns in ihrer reinsten Form bei den durch die Entwicklung großer Echinokokkensäcke erzeugten Leberveränderungen gegenüberreten (WALTER LÖHLEIN), sind ein ausgezeichnetes Beispiel für das Entstehen von krebsigen Neubildungen aus adenomatösen Vorstufen.

Auf chemischen Reizwirkungen, die zunächst zu chronischen Ekzemen der „sensibilisierten Haut“ Anlaß geben, welche wiederum von atypischen Epithelwucherungen gefolgt werden, beruhen in letzter Linie die sog. Rußkrebse des Scrotums bei Schornsteinfegern oder Braunkohlenarbeitern (HALLE), die Paraffinkrebse an den Armen und am Scrotum der Paraffinarbeiter und die Arsenikkrebse, die sich auf dem Boden von den bei langem Arsenikgebrauch besonders an Handflächen und Fußsohle sich einstellenden Hyperkeratosen entwickeln. Zu dieser Gruppe gehören auch die Blasenkrebs der Anilinarbeiter, bei denen nach LEUENBERGER diese Karzinomform 30 mal häufiger ist als bei anderen Berufen²⁴⁾. Auch hier macht man wieder die schon bei der Besprechung der Narbenkrebs erwähnte Beobachtung, daß die Zellumformung eventuell monate-, ja jahre-

lang latent bleiben kann, um bei günstiger Gelegenheit hervorzutreten, mitunter zu einer Zeit, in der die betreffenden Personen überhaupt nicht mehr mit den schädigenden Substanzen in Berührung gekommen sind. Das gilt auch für die Wirkungen der Röntgen- und Radiumstrahlen, die je nach der Intensität Ulcera oder Ekzeme mit papillomatösen Wucherungen erzeugen, welche dann ebenfalls sekundär gern in krebsige Neubildungen übergehen.

In diese Gruppe sind weiterhin auch die auf infektiös-toxischer Grundlage beruhenden malignen Geschwulstbildungen zu rechnen. Ich habe dabei weniger die Fälle von der Art der Lupuskarzinome im Auge, bei denen auch das krebsige Wachstum sich an pathologische, durch die chronische Entzündung stetig unterhaltene atypische Epithelwucherung anschließt, als vielmehr die durch direkte toxische Beeinflussung von seiten der Parasiten selbst hervorgerufenen epithelialen Neubildungen, für die als hyperplastisches Vorstadium etwa analoge Veränderungen anzunehmen sind, wie sie durch die Coccidiose in den Gallengängen der Kaninchen entstehen. Wenn auch GOEBEL für die Bilharziakrankheit der Harnblase²⁵⁾ chemische Einflüsse leugnet, da über die Se- und Exkrete der in den Venen der Submucosa lebenden und ihre Eier in die Mucosa abschiebenden Bilharziaparasiten nichts bekannt sei, und nur einen durch chronische Lymphstauung und mechanische Irritationen hervorgerufenen, langdauernden, aseptischen Reizzustand für die Entwicklung der Blasentumoren verantwortlich macht, so ist doch eine solche giftige Wirkung nicht a limine einfach aus dem Grunde abzulehnen, weil wir darüber noch nichts wissen. Wahrscheinlich handelt es sich um ähnliche toxische Reaktionen bei den in Ostpreußen gelegentlich beobachteten cholangitischen Reizzuständen mit nachfolgender Cirrhose und Karzinomentwicklung im Anschluß an das Eindringen von *Distomum felineum* in die Gallengänge des Menschen, der die Larven beim Genuß ungekochter Fische in sich aufnimmt (ASKANAZY). Analoge Beziehungen sind auch bei der Bewertung von Funden größerer Endo- und Exoparasiten in Neubildungen bei Menschen und Tieren anzunehmen, wovon BORREL eine ganze Anzahl zusammengestellt hat. Er berichtet über das Vorkommen von Taenien in Rattentumoren, Helminthen in Adenomen des Darmes und Mammakarzinomen der Maus, Milben in Talgdrüsenadenomen, Akaruslarven in den Haarbälgen bei beginnendem Gesichtskrebs einer Frau. Auch SAUL hat Milben in Mammakarzinomen gefunden und glaubt, in ihnen die eigentlichen Krebserreger entdeckt zu haben. Aber dieser Proklamation folgte von anderer Seite das Dementi auf dem Fuße: Akari sind gar nicht so selten auch in normalen Mammæ selbst bei Männern zu beobachten, und zwar nur in den Talgdrüsen, nie in den Milchgängen (TSUNODA unter ORTH). Immerhin weisen die neuerdings veröffentlichten hochbedeutsamen Untersuchungen FIBIGER's über solche durch die Anwesenheit von Nematoden entstandenen krebsigen Wucherungen im Ratten-

magen, worauf wir später noch eingehen werden, unter Umständen auch größeren Parasiten in der Geschwulsttätologie eine gewisse Rolle zu, welche nicht zu vernachlässigen ist.

BORREL sieht allerdings in diesen größeren Schmarotzern nur die Zwischenträger von anderen Mikroparasiten, die seiner Meinung nach wahrscheinlich zur Gruppe der „invisiblen“ Virusarten, wie die Erreger der Epitheliosen, zu rechnen seien. Eine erschöpfende Zusammenstellung dieser interessanten Erkrankungen gibt LIPSCHÜTZ ebenso wie über die Abweichungen in den durch diese Erreger veranlaßten Reaktionen gegenüber den Wirkungen der bisher bekannten Bakterien und Protozoen. Vor allen Dingen ist die bei vielen filtrierbaren Virusarten oft maximal hervortretende spezifische Affinität zu einem ganz bestimmten Gewebe bemerkenswert, das aber erst dann erkrankt, wenn es „aufgeschlossen“, d. h. auf irgendeine Weise, z. B. mechanisch, geschädigt wird. Bei allen diesen hier in Frage kommenden Erkrankungen, besonders auch bei den tumorartigen, wie dem *Molluscum contagiosum* und einzelnen Warzenformen, sind uns ihre infektiösen Eigenschaften längst bekannt; jedenfalls sprach ihre leichte Übertragbarkeit, ihr schnelles Aufschießen und ihr unmotiviertes Verschwinden von vornherein für ein belebtes Agens, das wahrscheinlich wie der Trachomerreger zu der Gruppe der sog. Chlamydozoen gehört. Noch viel weniger war man bei den Pocken und der *Verruga peruviana* (DA ROCHA-LIMA) in Zweifel über die parasitäre Natur der sie veranlassenden Noxe, ganz zu schweigen von den ähnlichen Affektionen der Tiere. Es sind stets ganz gleichartig gebaute reaktive Wucherungen der betreffenden Gewebe, die mit dem Schwinden der Parasiten ebenfalls wieder zurückgehen, also einen ganz anderen Charakter zeigen als die echten Geschwülste, bei denen gerade das zeitlich Unbegrenzte ein Hauptmerkmal ist. Auch kann man alle diese Krankheitsbilder in stets gleichbleibender Form durch direkte Übertragung wieder erzeugen. Dagegen war bei den Tiertumoren, mit denen BORREL dies auf alle mögliche Weise durch Filtrate und Macerationsflüssigkeiten versuchte, alle Mühe stets vergebens.

Über einen Fall von angeblich geglückter Filtratimpfung berichteten GAYLORD und SIMPSON April 1912 in der American Association for Cancer Research: An der Rippe einer Ratte war nach Injektion von Rattensarkomfiltrat in der Nähe der Einstichstelle ein Chondrosarkom entstanden. Alle Anwesenden sprachen sich dahin aus, daß die Filtrierkerze nicht dicht gewesen sei und Zellen hätte passieren lassen. Der chondrosarkomatöse Tumor selbst wurde nicht weiter transplantiert²⁶⁾.

Wie wenig kritisch bei derartigen Versuchen im übrigen leider oft verfahren wird, deren positives Ergebnis doch von grundlegender Bedeutung sein würde, zeigen z. B. die Mitteilungen von NOVELL, der angeblich bei Kaninchen durch Injektion von menschlichen Karzinomextrakten eine tödliche Kachexie erzeugte und in 5 Fällen nicht nur an der Ein-

stichstelle, sondern auch an anderen Orten eine „Karzinomentwicklung“ beobachtete, über deren Charakter er nichts weiter aussagt, als daß es derbe Verhärtungen gewesen seien. Solche Fälle müssen natürlich von vornherein aus der Diskussion ausscheiden. Dasselbe gilt bis heute für die Publikation KEYSER's. Auch er will durch ein unabhängig von Zellen übertragbares Virus im Zellfiltrat eines Mammakarzinoms der Maus einmal im Auge der Ratte einen makroskopisch sichtbaren Tumor hervorgerufen haben, „der dem Ausgangstumor, aus dem das Filtrat hergestellt war, pathologisch-anatomisch entsprach“. Diese Angabe ist sehr verdächtig; denn wie soll in dem Auge ein Karzinom entstehen von der Struktur eines Mammakarzinoms der Maus. Von welchen Zellen soll es ausgehen? Wir wissen, daß Mäusetumoren auf Ratten eine Zeitlang wachsen. Sollte nicht da die Erklärung einfacher sein, daß ein paar Zellen doch mit dem Filtrat durch die Kerze hindurchgeschlüpft seien! Noch wunderbarer aber ist die Behauptung KEYSER's, daß er u. a. auch im Rattenauge durch Injektion von Zellmaterial aus Menschentumoren makroskopisch sichtbare Geschwülste aus Zellen, die dem Ausgangstumor gleichartig waren, erzeugt hätte. War man schon der STRAUCH'schen Mitteilung gegenüber sehr zurückhaltend, nach der es diesem Autor gelungen sein sollte, ein Mäusekarzinom 2mal auf Kaninchen, also auf Tiere der gleichen Familie der Nager, übertragen zu haben, wobei histologisch aber eine beträchtliche Abweichung sowie eine stärkere maligne Degeneration hervortrat und die Zellen sich so an das neue Wirtstier adaptiert hatten, daß eine Rückimpfung nicht mehr möglich war, so kann man zu dem angeblichen Befund KEYSER's, solange er nicht einwandfrei durch exakte histologische Untersuchungen gestützt wird, nur mit der größten Skepsis Stellung nehmen. Jedenfalls wachsen nach den bisherigen wohlbegründeten Erfahrungen Zellen einer Tierart nicht in einer anderen. Denn die Versuche DAGONET's, der nach Injektion eines Stückchens menschlichen Peniskarzinoms in die Bauchhöhle einer Ratte nicht verhornte, multiple Plattenepithelkrebse fand, und WERNER's, welcher bei einem alten Hunde nach Transplantation eines menschlichen Oberkieferkarzinoms eine metastasierende epitheliale Geschwulst beobachtete (v. DUNGERN und WERNER), lassen, abgesehen von der Annahme einer zufälligen Kombination mit Spontantumoren, noch immer die Deutung als wahrscheinlicher zu, daß hier durch toxische Einwirkung des eingebrachten Geschwulstmaterials der Anreiz zur Bildung autochthoner Neubildungen gegeben wurde, ähnlich wie es bei dem übrigens noch sehr fraglichen Erscheinen von Sarkomen in den fortgesetzten Serientransplantationen beispielsweise der Mäusekarzinome vorkommen soll²⁷⁾. Außerdem muß bei solchen Experimenten auf eine genügend lange Versuchszeit größtes Gewicht gelegt werden, um sicher zu sein, daß nicht doch eine Resorption erfolgt, nachdem anfänglich eine gewisse Proliferation noch „angehalten“ hatte.

Ist also bei der Bewertung dieser angeblich gelungenen Filtratimpfungen bislang die größte Vorsicht geboten, so kann man doch auf der anderen Seite aus rein theoretischen Gründen die Annahme nicht ganz ablehnen, daß durch mitfiltrierte toxische Substanzen in der Tat einmal, besonders wenn man die Injektion wiederholt, eine spontane Tumorbildung ausgelöst werden könnte. Das gilt auch für die interessanten Versuche PEYTON ROUS, der mit einem Hühnersarkom experimentierte, das ausschließlich auf reinblütige junge Rassetiere zu verpflanzen war und besonders leicht auf Embryonen übertragen werden konnte, wie er meinte aus dem Grunde, weil ihnen die seiner Ansicht nach für die Resistenzbildung notwendige lymphocytaire Zellreaktion fehlt. Es gelang aber weiter, durch Injektion von BERKEFELD-Filtraten aus Tumorextrakten ebenfalls in diesen Embryonen Neubildungen zu erzeugen, wenn die injizierte Flüssigkeit in Kontakt mit mesodermalem Gewebe kam. Dabei zeichneten sich die proliferierenden Bindegewebszellen durch eine hochgradige destruktive Wachstumsfähigkeit aus. Aber gerade bei diesen sarkomatösen Wucherungen ist die Abgrenzung gegen die entzündlichen infektiösen Granulomatosen, die übrigens sich auch beim Menschen mit echter Sarkombildung kombinieren bzw. in sie übergehen können, besonders schwierig, und es bedarf auch diese Beobachtung von PEYTON ROUS noch einer eingehenden Nachprüfung. Jedenfalls sind bislang noch keine stichhaltigen Beweise für die Existenz eines besonderen filtrierbaren belebten Virus beigebracht worden.

Der Hinweis BORREL's auf die mehrfach vorkommenden Tumorendemien, welche in Zuchten gelegentlich auftreten, die sehr unsauber gehalten wurden, so daß sie eine Ausbeute bis zu 10 % Spontantumoren lieferten, ist nicht ohne weiteres mit dem Argument abzutun, daß es sich dabei bloß um Inzuchtphänomene handle. Den Gegenbeweis hat BORREL selbst geliefert, indem er Junge von Krebsmüttern 2—3 Jahre in neuen Käfigen hielt, in denen sie sich allein vermischten: nie wurde ein Spontantumor gefunden. Das umgekehrte Verfahren hat HENKE eingeschlagen; er setzte in einen Käfig, in dem bei einem stark ineinander gezüchteten Mäusestamm im Laufe von 5 Monaten 4 Spontantumoren bemerkt worden waren, ältere Weibchen einer anderen Zucht: in 2 Jahren keine Geschwulstentwicklung. HENKE glaubt daher in Übereinstimmung mit DIETRICH und THOREL, daß durch die Inzucht der Ausbildung einer Geschwulstdisposition Vorschub geleistet werde, was sicherlich auch seine Berechtigung hat. BASHFORD berichtet von einem besonderen Mäusestamm, der zur Entwicklung von Spontantumoren neigte, während diese bei einem anderen überhaupt nicht vorkamen. Bei seinen ausgedehnten speziell darauf gerichteten Untersuchungen hat er aber nie irgendwelche Erscheinungen beobachtet, die im Sinne einer Infektion zu deuten wären. Auch Junge von krebserkrankten Müttern verhielten sich nicht anders als die, welche vor dem Auftreten des Spontankarzinoms geboren worden waren.

ASCHNER, der eine kleine Tumorendemie bei grauen Mäusen des Berliner Aquariums untersuchte, spricht sich über die Frage der Infektiosität nicht weiter aus.

Ich glaube, auf Grund des bisher vorliegenden Beobachtungsmaterials mich dahin entscheiden zu müssen, auch den Epizoen und Entozoen für gewisse Fälle der Geschwulstentwicklung eine ätiologische Bedeutung zusprechen zu sollen, aber nur in dem Sinne, daß sie durch Produktion toxischer Substanzen, aus deren Nichtkennen keineswegs auch auf ein Nichtvorhandensein geschlossen werden darf, ähnliche Zustände schaffen, wie wir sie bei den vorher erwähnten Schädlichkeiten gefunden haben, so daß also auch diese Affektionen unter die präkarzinomatösen Erkrankungen einzureihen wären. Experimentell bewiesen ist die Richtigkeit dieser Annahme für die Spezialfälle FIBIGER's, was ihre Wahrscheinlichkeitsgeltung für die anderen Fälle natürlich erhöht. Dieses ätiologische Moment kommt aber nach unseren bisherigen Erfahrungen nur bei einem sehr eng umgrenzten Kreis von Neubildungen in Frage. Es ist nicht einheitlich, sondern die verschiedenartigsten Schmarotzer können in letzter Linie die gleiche Wirkung ausüben. Auf dieses „können“ ist der Nachdruck zu legen. Ebenso wenig wie man dem *Distomum haematobium* bei der Bilharziaerkrankung die Qualität eines spezifischen Krebserregers zuerkannt hat, wird man dies bei den anderen Parasiten tun können (siehe auch p. 50).

Gibt man das zu, so ist rein theoretisch die Möglichkeit nicht mehr auszuschließen, daß auch Eindringlinge pflanzlicher Art unter Umständen einmal durch toxische Einwirkungen zur Tumorbildung Anlaß geben könnten, wie das SANFELICE für seine Hefen immer wieder behauptet hat. Wir haben bei einem neuerdings in unserem Institut sezierten Fall von geschwulstartiger generalisierter Blastomykose des Menschen allerdings auch nur wieder feststellen können, daß die tumorförmigen Infiltrate nichts weiter als Hefewucherungen waren. Wenn aber wirklich einmal durch eine solche Infektion sekundär eine Geschwulstbildung angeregt würde, so ergäbe sich daraus doch nicht die Berechtigung, den betreffenden Parasiten als Geschwulsterreger zu bezeichnen; denn er schafft auch da nichts weiter als die lokale Grundlage für die Entstehung einer Neubildung, deren Entwicklung noch an viele sonstige Bedingungen geknüpft ist, die erst erfüllt sein müssen. Eine ähnliche Rolle spielt schließlich der Tuberkelbazillus beim Lupuskarzinom. Von einem spezifischen Erreger müßte man erwarten, daß er mit dem ihm adäquaten Substrat zusammengebracht, natürlich unter der Voraussetzung der Haftmöglichkeit, nun auch direkt eine spezifische Gewebswucherung erzeugte, wie das beispielsweise beim *Molluscum contagiosum* der Fall ist, diese Wucherung und nichts anderes! Wenn aber erst mehr oder weniger indifferente Gewebsproliferationen auftreten, die in diesem Zustand beharren können oder aber nach längerer Zeit

unter dem Einfluß nun ganz anderer Agentien sekundär in maligne Neubildungen übergehen, so ist von einer Spezifität des betreffenden Erregers natürlich nicht mehr die Rede. Seine Wirkung muß unabhängig vom Zufall sein. Das gilt z. B. auch für den Mucor, den O. SCHMIDT aus Karzinomen gezüchtet hat und als Träger der eigentlichen Infektionserreger hinstellt. Mit diesen Pilzen hat BAISCH einmal die Bildung eines echten malignen Tumors bei 70 Inokulationen erzielt. Abgesehen von den eben geltend gemachten Gründen spricht gegen die Annahme, daß dieser Mucor den Krebserreger enthalte, der Umstand, daß die meisten Geschwulstkranken nach Angabe von v. DUNGERN und WERNER mit diesen Pilzen keine Reaktionen geben ²⁸⁾.

Zu den der Krebsbildung vorausgehenden Organalterationen gehört auch das Ulcus ventriculi, welches ich vorher absichtlich nicht mit aufgeführt habe. Auf seine Bedeutung für die Karzinomgenese haben HAUSER, KÜTTNER, PAYR, KONJETZNY u. A. hingewiesen. Auch ich konnte aus der von MARCHAND angelegten Sammlung des Pathologischen Institutes einige markante Beispiele hierfür bei Gelegenheit mitteilen. Es ist einleuchtend, daß auch hier die stets erneut angeregten Regenerationsversuche des Epithels im Kampfe mit den sich diesen Bestrebungen entgegensetzenden Kräften zu einer pathologischen Abweichung und sekundären krebsigen Umwandlung führen können (nicht müssen!). Interessanterweise haben nun sowohl für das Magengeschwür als auch für das Ulcus cruris, ein ebenfalls für die Karzinomentwicklung disponierendes Leiden, FREUND und KAMINER nachgewiesen, daß Organextrakten dieser Stellen die den normalen Geweben eigentümliche Fähigkeit, Krebszellen zu zerstören, abgeht. Nach ihren Angaben fehlt diesen Prädispositionsstellen die ätherlösliche Fettsäure, welche auch dem Normalserum seine karzinomzellauflösende Kraft verleiht. Ebenso wie diesem läßt sich auch den normalen Organen das zellzerstörende Prinzip durch Äther entziehen, das übrigens gegen normale Zellen unwirksam ist. Das Muttergewebe von Krebsen zeichnet sich aber abgesehen von diesem Säuremangel noch weiterhin durch das Vorhandensein des von den gleichen Autoren entdeckten pathologischen Nukleoglobulins aus, welches wiederum eine etwaige Einwirkung der oben genannten Fettsäure paralyisiert. Das kann das Extrakt vom Gewebe bei Ulcus cruris nicht; die Karzinomzellen werden auch bei seiner Gegenwart von normalem Serum aufgelöst. Es wäre also, wenn diese Befunde auch durch die Untersuchungen anderer die Krebsbildung vorbereitender Organveränderungen bestätigt würden, ebenfalls eine chemische Disposition der Gewebe anzunehmen, mit anderen Worten, es hätte das lokal fixierte Gewebe nicht mehr die Fähigkeit, durch chemische Kräfte einem Eindringen von krebsig umgewandelten Epithelzellen entgegenzutreten. Es würde ihm also zunächst ein wichtiges Abwehrmittel verloren gegangen sein. Dieses Fehlen einer sonst vorhandenen chemischen Substanz beweist, daß hier Abweichungen von dem normalen Chemismus

vorliegen. Auch die chronisch katarrhalisch veränderte Uterusschleimhaut und die durch toxische Röntgendosen geschädigte Haut hatten diese eben erwähnte Eigenschaft eingebüßt, während die weitere Umgebung auch der oben angeführten Prädilektionsstellen wieder das normale Verhalten zeigte. Offenbar wird durch die chronische Entzündung die Säure verbraucht, während sie bei akuten entzündlichen Prozessen erhalten bleibt.

Bemerkenswert ist fernerhin der Nachweis dieses Säuremangels bei mehreren Krebsfällen auch in anderen epithelialen Organen. Es würde dadurch auch eine gute chemische Grundlage für das Haften verschleppter Karzinomzellen gegeben sein, die ja anfänglich größtenteils untergehen. LUBARSCH nimmt direkt an, daß in den betreffenden Organen durch dort aufgelöste Tumorzellen der Boden erst vergiftet werden müsse, um den nachfolgenden die Möglichkeit der Ansiedelung zu schaffen.²⁹⁾ Den histologischen Nachweis, daß embolisch verschleppte Tumorzellen in größerem Umfang zugrunde gehen, hat M. B. SCHMIDT zuerst erbracht. Leider habe ich bei FREUND und KAMINER keine Angaben über das Verhalten der Milz gefunden, die ja bekanntlich sehr resistent gegen epitheliale Metastasierung ist, was man stets auf den besonderen Chemismus dieses Organs bezogen hat. Die wichtige Rolle der Milz als schutzstoffproduzierendes Organ ist ja schon vorher gewürdigt worden; auch APOLANT hat u. a. die immunisatorische Bedeutung der Milz hervorgehoben, wie ich nachträglich noch bemerken möchte.

Gegen die Verallgemeinerung der Annahme, daß das Fehlen dieser von FREUND und KAMINER entdeckten Fettsäure eine der Hauptbedingungen für die Entwicklung und das Wachstum der Krebszellen sein soll, habe ich jedoch ein Bedenken: Warum gehen bei Übertragung von Tumorzellen auf gesunde Tiere die Geschwülste in diesem enormen Prozentsatz (oft bis zu 100) an? Hier fehlt doch jede Disposition in dem oben genannten Sinne. Und selbst wenn das in den transplantierten Stückchen noch vielleicht vorhandene paralysierende pathologische Nukleoglobulin zunächst die Zellen vor der Auflösung schützen könnte, wie dann, wenn es verbraucht ist? Trotzdem soll dadurch die Bedeutung der von FREUND und KAMINER festgestellten chemischen Abweichung für die angegebenen Fälle nicht verkleinert werden; hier mag sie in der Tat das krebssige Wachstum begünstigen.

2. Allgemeine Disposition.

Von jeher hat man außer der lokalen auch noch eine allgemeine Disposition des Organismus zur Blastomatose mit gutem Recht angenommen und hat damit auch die in einigen Fällen nicht zu leugnende erbliche Veranlagung erklären wollen, wobei man allerdings mit einem Begriff operierte, dem jede substantielle Unterlage fehlte. Auch dem haben FREUND und KAMINER abzuhelpen gesucht, indem sie das chemisch

veränderte Bluteiweiß als Träger dieser Allgemeindisposition hinstellen. Allerdings äußert sich FREUND, soweit ich das aus dem dürftigen Referat über seine Londoner Ausführungen (Herbst 1913) und seinen übrigen Mitteilungen ersehe, dabei nicht über die Frage der Vererbbarkeit; er läßt diese Umwandlung hervorgehen durch die Einwirkung einer im Dünndarm vorkommenden abnormen Fettsäure auf das Euglobulin des Serum³⁰). Daß chemische Abnormitäten überhaupt vererbbar sind, beweist am prägnantesten die Hämophilie.

Bei dem Auftreten dieses pathologischen Nukleoglobulins soll es sich nun nicht einfach um eine Folgeerscheinung der Krebsbildung handeln; das geht nach Ansicht der beiden Autoren aus dem Umstand hervor, daß diese Schutzreaktion für die Karzinomzellen auch bei 5—11 jähriger Rezidivfreiheit bestehen blieb. Dieser Schluß, der übrigens gar nichts über das Verhalten des Organismus zu der Zeit vor dem Auftreten des Karzinoms aussagt, bedarf einer gewissen Einschränkung insofern, als auch indirekte Folgeerscheinungen durch dauernd bleibende Organalterationen in Frage kommen könnten (vgl. die Anmerkung 30). Der Einwand ist zwar sehr hypothetisch; er wird ja aber auch nur einer Hypothese gegenüber erhoben! Auf der anderen Seite ist die oben erwähnte Folgerung durchaus berechtigt, soweit sie sich auf etwa nicht mit entfernter kleinste Tumorreste bezieht; denn obschon wir wissen, daß zurückgelassene Geschwulstpartikel lange Zeit ruhig liegen bleiben können, so kann man doch nicht annehmen, daß sie bei völlig passivem Verhalten den ganzen Stoffwechsel so beeinflussen sollten. Aber es erhebt sich da gleich die Frage, warum bleiben solche Keime solange untätig, wenn der ganze umgestimmte Chemismus auf ihre Weiterentwicklung förmlich drängt? Warum gehen vollends nach unvollständigen Operationen zurückgelassene Geschwulstteile auch an Ort und Stelle gelegentlich zugrunde, trotz der chemischen Begünstigung ihres Fortkommens? Ich möchte an dieser Stelle eines interessanten Falles Erwähnung tun, den ich vor mehreren Jahren im Privathause sezierte, wobei mir der Hausarzt (San.-Rat Dr. BENECKE) genaue anamnestiche Angaben machte. 12 Jahre nach Exstirpation eines kirschgroßen linksseitigen Mammakarzinoms entstand plötzlich eine Lähmung des linken Nervus ulnaris infolge der Ausbildung einer gut tastbaren mandelgroßen Geschwulst am Plexus brachialis. Dieser Knoten blieb in der gleichen Größe 2 Jahre lang bestehen; dann starb die nunmehr 70 jährige Frau an einem metastasierenden suprarenalen Nierentumor. Histologisch konnte man sehr schön die Umwachsung und Durchwachsung der Nervenstämme durch karzinomatöse Zellstränge feststellen, die durchaus dem Typ des soliden Mammakrebses entsprachen, mit dem Nebennierentumor jedenfalls nicht in Zusammenhang gebracht werden konnten. Eine „Spätmetastase“ also! 12 Jahre lang hatten die Karzinomzellen in der supraklavikularen Drüse geruht, wahrscheinlich doch in Schach gehalten durch die Schutzkräfte des Organismus³¹). Von einer

Erholung nach der Exstirpation des kirschgroßen Mammakarzinoms kann man kaum sprechen, da dieses doch zu klein und zu wenig maligne war, um eine schwerere Erschütterung des ganzen Chemismus zu verursachen. Aber diese Untätigkeit wäre bei der rein chemischen Auffassung von der Natur der „Kreberkrankheit“ schlecht zu verstehen. Daß die Bedingungen im Körper gegeben waren für ein malignes Wachstum, beweist ja das Auftreten einer blastomatösen Wucherung an einem versprengten Nebennierenkeim der Niere. Vielleicht beruhte der nach 12 Jahren neu einsetzende, durch die Lähmung allein signalisierte Wachstumstrieb in den bis dahin „paralysierten“ Mammakarzinomzellen auf einer fermentativen Fernwirkung dieses Nebennierentumors im Sinne einer Aktivierung der den chemischen Proliferationsmechanismus auslösenden Kräfte. Eine etwa erneute Aufhebung der supponierten allgemeinen Schutzkraft des Normalserum kann nicht den Anlaß zum Wecken der in diesen Zellen schlummernden Proliferationsenergie abgegeben haben, da sie im weiteren Verlauf das Wachstum wieder einstellten. Ich glaube, die einfachste Erklärung ist die, daß die Zellen an sich nicht so sehr aus der Art geschlagen waren, so daß sie auch bei günstigen Bedingungen ihre Wucherungsfähigkeit nicht weiter betätigten. Dieser Fall spricht auch gegen den Negativismus in der Aviditätstheorie EHRlich's und überhaupt gegen alle die Hypothesen über das maligne Wachstum, welche den Schwerpunkt außerhalb der Zelle verlegen.

Um wieder auf die FREUND-KAMINER'sche Ansicht zurückzukommen, so ist auch in diesem Zusammenhang der schon vorher gegen die lokale Bedeutung des Fehlens der Fettsäure gemachte Einwand, daß auf gesunde Tiere übertragene Tumorzellen haften, weiter wachsen und auch metastasieren, zu wiederholen: bei ihnen fehlt doch auch das pathologische Nukleoglobulin des Serum. Andererseits wachsen Impftumoren nach der Angabe BASHFORD's auf Tieren mit Spontantumoren nicht besser als auf gesunden. Auch das spricht nicht für den Einfluß einer (hypothetischen) allgemeinen chemischen Umstimmung. Selbst beim krebskranken Menschen ist diese abnorme Eigenschaft des Serum nicht immer nachzuweisen; denn in einem gewissen Prozentsatz der Fälle löst Krebsserum die Karzinomzellen ebenfalls auf. Das umgekehrte gleichfalls beobachtete Verhalten bei nichtkarzinomatösen Individuen würde nicht gegen eine dieser Blutveränderung eventuell zuzuschreibende disponierende Rolle, sondern nur gegen die diagnostische Verwertbarkeit der Reaktion anzuführen sein. So sehr es zu begrüßen wäre, wenn wir ein bestimmtes chemisches Substrat in allen Fällen von Krebs und seinen Vorkrankheiten nachweisen könnten als Ursache für die lokale und allgemeine Disposition, so kann ich der FREUND-KAMINER'schen Entdeckung eine solche Allgemeinbedeutung doch nicht zuerkennen. Die nachgewiesene chemische Alteration des Zellmilieus (im weiteren Sinne) ist sicher als Teilbedingung sehr wesentlich; sie ist aber nicht die Hauptbedingung für das Zustandekommen der Tumoren.

Von jeher hat das höhere Lebensalter als besonders disponierendes Moment speziell für die Entwicklung karzinomatöser Neubildungen gegolten, wenn es auch keine *conditio sine qua non* für den Krebs ist. Sehen wir doch diese „Funktion des Alters“, um mich eines Ausdruckes BASHFORD's für das Karzinom zu bedienen, gelegentlich sogar in der frühesten Jugend schon hervortreten! So beobachteten wir ein ringförmiges adenomatöses Karzinom des Colon transversum bei einem 13jähr. Mädchen (L.-Nr. 13/09), welches an den Folgen dieser Striktur gestorben war. Metastasen fehlten völlig! Ein Unikum aber bildet ein Fall, dessen genauere Kenntnis ich dem Entgegenkommen des Herrn Kollegen HÜBSCHMANN verdanke, der mir auch die vorläufige Mitteilung an dieser Stelle freundlichst gestattete. Es handelte sich um ein sechs Monate altes Kind, das wegen der Erscheinungen von Laryngealstenose in die hiesige Kinderklinik eingeliefert wurde. Ein Intubationsversuch scheiterte an der Rigidität der Stimmbänder; das Kind starb kurz darauf an Erstickung. Makroskopisch sah man an dem Herrn Privatdozent Dr. HÜBSCHMANN zur Feststellung der Diagnose übergebenen Kehlkopf nur feine Auflagerungen, aus denen Staphylokokken gezüchtet wurden; erst die genauere histologische Untersuchung deckte die wahre Natur dieser Affektion auf. Das ganze Gewebe der Stimmbänder war bis in die den Larynx umgebende Muskulatur hinein durchsetzt von Hornperlen umschließenden Plattenepithelsträngen und -nestern, die aus morphologisch sehr abweichend gebauten Zellen bestanden. Das Zwischengewebe war stark entzündlich infiltriert. Ein Plattenepithelkrebs der Stimmbänder bei einem $\frac{1}{2}$ jährigen Kinde! PHILIPP, der 1907 die Krebsbildungen im Kindesalter aus der Literatur zusammenstellte, fand das Darmkarzinom nicht so selten; er berichtet über 26 Fälle, von denen einige allerdings hinsichtlich ihrer histologischen Struktur zweifelhaft sind. Von Kehlkopfkrebsen führt er nur 2 Beobachtungen an.

Bei dieser Gelegenheit sei nur nebenbei erwähnt, daß das Sarkom durchaus nicht in dem Maße, wie meist angenommen wird, den Geschwulsttyp des jugendlichen Alters darstellt. Nach ROGER WILLIAMS liegt der Höhepunkt seiner Häufigkeitskurve im 45. Lebensjahr, der des Karzinoms nur 10 Jahre später.

Bei der Erörterung der Altersfrage muß man wohl scheiden zwischen Wachstum und Entstehung eines Krebses! Wenn BASHFORD sagt, daß wegen der größeren Empfindlichkeit jugendlicher Tiere Impftumoren gegenüber die Seltenheit des spontanen Karzinoms in diesem Alter nicht durch eine konstitutionelle Resistenz gegen das Wachstum bedingt sei, so ist dem ohne weiteres zuzustimmen; wenn er aber weiter schließt³²⁾, daß das häufige Auftreten des Krebses in alten Tieren nicht durch eine konstitutionelle Veränderung verursacht werde, die mit dem Alter stattfindet und dem Wachsen des Krebses zusagt, so ist das wohl nur auf die Wachstumsbedingungen zu beziehen. Daß die Seneszenz eben

durch die das Altern selbst herbeiführenden Alterationen auch eine Disposition für die Karzinomgenese schafft, ist eine alte Erfahrungstatsache. Auf der anderen Seite aber habe auch ich die Überzeugung gewonnen, daß bei ganz hochbetagten Leuten die Ausbreitung des Krebses über den übrigen Körper zurücksteht verglichen mit dem 5. oder 6. Dezennium oder noch jüngeren Individuen. Seiner Generalisierung sind die schlechten Ernährungsverhältnisse im hohen Alter entschieden ungünstig; daher bilden bei Sektionen sehr alter Leute Karzinome nicht selten einen Befund, der klinisch gar nicht aufgefallen war. Bei Kindern treten die Metastasen ebenfalls meist zurück, offenbar als Folge der weniger geschwächten jugendlichen Konstitution des übrigen Körpers, wodurch es möglich ist, daß verschleppte Zellen in größerem Umfang vernichtet werden. Ich glaube nicht, daß dies mit dem angeblich bei Kindern zu beobachtenden rascheren Wachstum des Primärtumors in Verbindung zu bringen ist; denn über die Dauer des ganzen Prozesses können wir in den meisten Fällen doch nur Vermutungen anstellen.

Das vorwiegende Befallensein von Individuen jenseits des 50. Lebensjahres hat bekanntlich THIERSCH zur Aufstellung seiner nur diesem äußeren Anlaß Rechnung tragenden Theorie geführt, daß im seneszenten Organismus bei dem Kampf der Gewebe untereinander die Epithelien die Oberhand gewannen, als die Zellart, welche weniger ältere denn das Bindegewebe. Dies Moment der Altersdifferenz stellt auch RÖSSLE als einen der Hauptfaktoren bei seiner Hypothese ein, daß entsprechend den alternden Geweben auch die Blutflüssigkeit sich ebenfalls verändere und nun auf jugendlichere Zellen, die entweder embryonal abgeschnürt liegen geblieben waren oder durch Regenerationsprozesse sich verjüngt hatten, besonders bei hyperämischen Zuständen reizend einwirke. Beide Theorien könnten höchstens für einen Teil der Fälle in Betracht kommen, haben aber schon aus diesem Grunde keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit.

Daß im Alter die Regenerationsfähigkeit der Gewebe nachläßt, ist allgemein bekannt; wir sehen das ja an dem langsameren Ablauf aller Heilungsvorgänge. Daß das Epithel proliferationsfähiger bleibt, ist auch sicher gestellt. Ob diese Alteration der verschiedenen Gewebe aber nun auf einer Abnahme der in der Zelle selbst ruhenden proliferativen Potenzen, oder auf dem veränderten Chemismus der Nährflüssigkeiten infolge Abnutzung der hoch organisierten parenchymatösen Drüsen, oder einem ungenügenden Funktionieren der Organe für die innere Sekretion usw. beruht, das zu entscheiden, wäre eine interessante Aufgabe der CARREL'schen Methode. Vielleicht gelingt es, bei Übertragung des Bindegewebes aus einem alternden Organismus auf gute Nährmedien auch eine Verjüngung dieser Zellen herbeizuführen.

Eine Lockerung der Organkorrelationen, speziell auch der funktionellen Zusammenhänge, tritt sicher im Alter ein, bei einem durch schwere Arbeit und vielleicht noch hinzutretende ungenügende Ernährung mehr ver-

brauchten Körper früher als beim anderen. Die Zahl der Jahre ist da nicht ausschlaggebend. Mangelhafte Ernährung durch Abnutzungserkrankungen der Gefäße spielt weiterhin eine Rolle, und man könnte sich die Entwicklung eines Karzinoms aus einer Jahrzehnte lang ruhenden Hautnarbe wohl auf die Weise vorstellen, daß das Epithel, an sich schon ungünstig gestellt durch den geringeren Oberflächenkontakt mit dem wenig gefäßhaltigen Narbengewebe, auf die steigende Einschränkung der Ernährungsmöglichkeit durch eine innere Strukturänderung antwortet, welche eine Entfesselung der in ihm an sich nur locker gebundenen proliferativen Kräfte nach sich zieht. Ist es schon vorher durch den erschwerten Nahrungsaustausch seinem Mutterorganismus etwas entfremdet worden, so sucht es jetzt unter allen Umständen sich zu erhalten auch auf Kosten des Organismus und dringt unter Durchbrechung aller physiologischen Schranken zu den ernährenden Quellen vor, d. h. also in die Tiefe des darunterliegenden Bindegewebes. Es wäre also in diesem Fall die Krebsbildung das Resultat eines Verzweiflungskampfes. Diese Darstellung könnte für diese spezielle Art der Karzinomentwicklung vielleicht zutreffen; sie tut es sicher nicht für andere. Denn wir sehen auch Karzinome im jugendlichen Alter auftreten, wo Gefäßalterationen nicht in Frage kommen; die malignen Geschwülste des Bindegewebes erscheinen sogar vorwiegend in dieser Lebensperiode. Diese gleichen Gründe wenden sich auch gegen die EHRLICH'sche Theorie, welche den Hauptnachdruck auf eine Verschiebung der Avidität zu den Nahrungsstoffen legen möchte, indem die alternden Zellen weniger brauchen, so daß der Überschuß anderen zugute kommen könnte. Ich habe mich schon früher dahin geäußert, daß ich ebenso wie ALBRECHT eher eine Erhöhung der Avidität annehmen würde; aber selbst wenn wir uns im Sinne des EHRLICH'schen Gedankenganges die Krebsgenese vorstellen wollten, so müßte doch schon eine bestimmte Zellgruppe da sein, die nun auch aus den veränderten Aviditätsverhältnissen Nutzen ziehen könnte. Angesichts der gesteigerten Proliferationskraft der Tumorelemente, die ja nur durch eine vermehrte Assimilation möglich ist, fällt es aber sehr schwer zu glauben, daß dieser energische Wachstumstrieb durch ein negatives Moment ausgelöst werde.

Die Erklärung der Altersdisposition wird erleichtert durch den Umstand, daß ein bejahrter Organismus im Laufe der Zeit viel mehr von jenen vorher erörterten lokalen Reizungen hat aushalten müssen als ein jüngerer, und daß diese Reizwirkungen sich summiert haben. Ein Magenpolyp z. B. ist umsomehr mechanischen Irritationen ausgesetzt, je älter er (mit dem betreffenden Individuum) wird. Wir können also für das Alter auch eine Häufung der präkarzinomatösen Erkrankungen und ihrer Folgezustände mit gutem Recht voraussetzen. Auf der anderen Seite ist die Steigerung der Krebsfälle keine absolute, wie aus den Statistiken KOLB's zu entnehmen ist. Jenseits des 70. Lebensjahres sind schon die zur Krebsbildung disponierten Individuen mehr

ausgesiebt. Bei den Frauen liegt die maximale Karzinomsterblichkeit, die hier durch die vorwiegende Erkrankung des Sexualapparates beherrscht wird, noch tiefer, entsprechend der Periode, in welcher die Involution erfolgt und mit dem Außerfunktionsetzen auch die Ernährungsverhältnisse wiederum lokal verschlechtert werden.

Es wäre sicherlich sehr erwünscht, würden wir etwas Näheres über die beim Altern anzunehmenden chemischen Abweichungen in den Säften des Körpers erfahren, die allein schon infolge der mangelhaften Tätigkeit der Verdauungsdrüsen verändert sein müssen; auch wäre es wichtig festzustellen, ob beispielsweise das von FREUND und KAMINER gefundene Nukleoglobulin im höheren Alter häufiger nachzuweisen ist.

Die Berufe spielen ebenfalls eine allgemein disponierende Rolle, allerdings nicht in dem Maße wie in Form der lokalen schon vorher kurz besprochenen Berufskrankheiten, welche den Boden für die Krebsentwicklung vorbereiten. Um diese Bemerkung zu illustrieren, will ich nur auf die eine Feststellung KOLB's hinweisen, daß die Gastwirte in der Statistik speziell bei den Krebsen des Verdauungstraktus infolge der durch den reichlichen Alkoholgenuß gesetzten Schädigung an erster Stelle stehen. Daß sogar die Art der genossenen Getränke für den Ort der Karzinombildung bestimmend ist, zeigt eine andere Zusammenstellung KOLB's, nach der in Nordbayern, wo viel Wein getrunken wird, der Oesophaguskrebs auch bei den übrigen Bevölkerungsklassen bedeutend prävaliert, in Südbayern, dem Lande des reichlichsten Biergenusses, dagegen der Darmkrebs. Beide Karzinomformen sind dort doppelt so häufig als in den anderen Landesteilen.

Die letzterwähnte Lokalisation findet sich überhaupt bei reichlich genährten Leuten häufiger. Es ist wohl nicht zu leugnen, daß die Überernährung besonders die Krebsbildung im Digestionstraktus begünstigt. Ein Beispiel dafür bilden die Metzger. P. COHNHEIM behauptet sogar, daß der Magen-Darmkrebs (von Ulcuskarzinomen abgesehen) meist kerngesunde Leute befallt, die vorher hätten Steine vertragen können und daher auch ihrem Verdauungskanal besonders viel zugemutet hätten. Es sind das Menschen von breitem Habitus, welche über eine ausgezeichnete Verdauung verfügen, während die schmalen, die Enteroptotiker, wegen der sich bei ihnen leicht einstellenden dyspeptischen Beschwerden viel sorgfältiger Diätfehler vermeiden. Er fand zwischen dem 40. und 60. Lebensjahre Karzinome bei den breiten Individuen 2- bis 3mal so häufig als bei den schmalen. Bei den ersteren bildet also die Konstitution gewissermaßen einen die Krebsbildung begünstigenden Faktor, aber auch nur in dem Sinne, daß durch das spielende Überwinden von disponierenden Schädigungen diese unverhältnismäßig vermehrt werden.

Eine wie große Bedeutung der Ernährung, überhaupt der ganzen Lebenshaltung beizumessen ist, das haben wiederum die Tierexperimente in erster Linie bewiesen, indem Frankfurter Mäuse, welche hoch empfäng-

lich für den dort weiter gezüchteten Tumor waren, von HAALAND nach Kristiania gebracht, unter den anderen Lebensverhältnissen völlig immun gegen dieselbe Geschwulst wurden. Das wirft ein bemerkenswertes Schlaglicht auf die Beobachtungen von sog. Krebsorten, Krebsstraßen, Krebshäusern usw. Sicherlich kommen Häufungen von Karzinomfällen an bestimmten Orten vor; bekannt ist beispielsweise die erhöhte Krebsmorbidity an Flußniederungen, also in feuchten Regionen. Hier wirken eben Schädigungen, welche geeignet sind die Krebsbildung anzuregen, besonders reichlich und in gleicher Weise auf die Einwohner ein, ohne daß daraus aber auch nur die geringste Berechtigung für die Annahme abzuleiten wäre, daß diese Noxen durch ein belebtes Agens dargestellt würden.

Außer den erworbenen gibt es zweifellos auch familiäre, vererbte, also germinative Dispositionen, die in einer erhöhten Reizbarkeit der betreffenden Gewebe bestehen. Diese sprechen auch schon auf minder kräftige Reize an und reagieren mit stärkeren produktiven Leistungen. Es zeigt sich dies z. B. in einwandsfreier Weise bei der Polyposis adenomatosa, bei welcher der ganze Dickdarm mit Polypen übersät sein kann³³). Bei genauerer Untersuchung der Anfangsstadien kann man sehr gut die Umwandlung des Becherzellepithels in ein sich dicht zusammenschiebendes indifferentes Epithel zunächst am Halsteil nur weniger Drüsen beobachten; durch das zunehmende Längenwachstum entsteht dann eine leichte Vorrangung des betreffenden Schleimhautbezirkes, der sich weiterhin faltenartig abhebt und durch Stielung zu einem Polypen umbildet. Die weitere Folge ist gewöhnlich die, daß an der einen oder anderen Stelle die dort überreiche Wucherung in ein krebsiges Wachstum übergeht. Zur Erklärung des Zustandekommens dieser Veränderungen zog ich damals zum Vergleich das Xeroderma pigmentosum heran, bei welchem man direkt beobachten kann, wie unter der Einwirkung der Lichtstrahlen eine ekzemartige, mit starken Epithelwucherungen einhergehende Hauterkrankung auftritt, die dann ebenfalls karzinomatös entartet. In einer weniger ausgesprochenen Form sind solche Epithel- oder überhaupt Gewebsdispositionen zu vermehrter Proliferation in den Fällen anzunehmen, wo ein familiär gehäuftes Auftreten von Krebs erscheint, auch ohne daß eine solche charakteristische, auf erbter Grundlage beruhende präkarzinomatöse Erkrankung vorangeht oder nachweisbar ist.

Bei Tieren gelingt es, bestimmte Wachstumsdispositionen für übertragbare Tumoren zu vererben; so sollen es CUÉNOT und MERCIER nach den Angaben APOLANT's erreicht haben, durch Auswahl Mäusestämme zu züchten, bei denen die verschiedene Empfänglichkeit für Geschwulstüberimpfungen eine vererbte Eigenschaft war, nach APOLANT's Auffassung als Folge einer quantitativen Verschiedenheit in der Produktion gewisser Stoffe der inneren Sekretion, welche EHRLICH für das Tumorstadium als notwendig erachtet. Da aber die Existenz solcher von EHRLICH aus

dem Verhalten auf Ratten übertragener Mäusekarzinome abgeleiteten Wuchsstoffe nicht bewiesen ist, die eben angedeutete Erscheinung aber, daß die Mäusekarzinomzellen im Rattenorganismus wohl 8 Tage lang wachsen, dann aber zugrunde gehen (ein Axiom, welches übrigens durch die inzwischen geglückte Dauerübertragung auf den Rattenorganismus und die erfolgreiche Weitertransplantation in diesem (LEVIN und SITTENFIELD) durchbrochen worden ist), auch durch Mobilisation von Abwehrfermenten gegen die fremden Zellarten erklärbar ist³⁴), so könnte auch bei den Züchtungsversuchen dieser französischen Autoren eine sich bei den einzelnen Stämmen regelmäßig wiederholende Verschiedenheit des Resistenzgrades als Erklärung für die vererbare Empfänglichkeitsquote sehr wohl in Frage kommen.

Das oben gestreifte abweichende Verhalten einzelner Mäuserassen gegenüber Pfropfungen mit dem gleichen Tumormaterial wird häufig in Parallele gestellt mit der auch beim Menschen beobachteten Rassenverschiedenheit in bezug auf die Häufigkeit maligner Geschwülste. Es wird auch da wieder Resistenz gegen Übertragung eines Tumors und Resistenz gegen die Entwicklung einer Neubildung (Spontantumor) durcheinander geworfen. Immerhin ist ein tertium comparationis sogar doppelt gegeben, indem einerseits auch beim Menschen durch Änderung der Lebenshaltung die ursprünglich anscheinend vorhandene Tumormunität sich zum Teil wenigstens ändert, und es andererseits auch im Tierreich Endemien spontaner Geschwülste gibt, die wie die Krebse am inneren Augwinkel amerikanischer Kühe nach den Angaben JOBSON's stets pigmentarme Tiere oder wie die Schilddrüsenkrebs der Salmoniden nur ein und dieselbe Art in dem gleichen Gewässer betreffen, so daß MARIANNE PLEHN mit einer erblichen Anlage rechnet, welche durch eine gewisse Schädlichkeit im Wasser zum Ausbruch kommt. Daß zwischen den einzelnen Menschenrassen Unterschiede sowohl in der Zahl als in der Lokalisation der Geschwulstbildung bestehen, ist m. E. nicht zu bestreiten! Beim Kaukasier werden vorzugsweise die inneren Organe von krebsigen Neubildungen ergriffen (mehr als $\frac{3}{4}$ entfallen auf den Verdauungsapparat); bei den Farbigen sind es meist Karzinome der äußeren Decke an Stellen, die durch die schädigenden Effekte besonderer Gebräuche stark gereizt werden. So beobachtet man in Kashmir öfter Krebse der Bauchhaut im Anschluß an wiederholte Verbrennungen, die durch das landesübliche Tragen eines Kohlenofens (Kangri) auf dem Bauch während der Winterszeit entstehen ($\frac{3}{4}$ aller dortigen Karzinomfälle). In Indien sind Wangenkrebse der Frauen häufig infolge des Kauens von Betelnüssen, die auch über Nacht im Munde behalten werden; während bei uns diese Lokalisation äußerst selten ist, findet sie sich in Indien in $33\frac{1}{3}\%$. Der Hindu leidet häufiger an Peniskrebs, nie dagegen der beschnittene Mohammedaner. NEVES gibt genauere Auskunft über die Karzinomfälle der portugiesischen Kolonien. Darnach wurden auf der

Insel St. Thiago von 1892—1904 bei Farbigen beiderlei Geschlechts 40 Krebsfälle beobachtet; davon kamen 12 auf Schwarze, 28 auf Mulatten (30 % zu 70 %). Von 7 männlichen Schwarzen hatten 4 Peniskrebse, von 17 Mulatten gar 11! In den übrigen Kolonien kommen Krebse überhaupt kaum vor. Bei der Berechnung der Verhältniszahlen treten ganz enorme Differenzen gegen die kaukasische Rasse hervor. Nach den Angaben I. LEVIN's wurden in Hongkong unter den Chinesen im Laufe von 10 Jahren bei 15365 Sektionen 10 maligne Tumoren gefunden. Das sind 0,65 pro Mille gegen 38 pro Mille in England! Wenn nach den Mitteilungen desselben Autors in 5 Jahren auf 54249 Patienten des Colon-Hospital, Christobal, Kanalzone, nur 35 Krebsfälle kamen, bei einer Bevölkerung, die zu $\frac{3}{4}$ aus Negern besteht, so ist das ein extrem niedriger Prozentsatz. In den übrigen Negerstaaten Amerikas ist das Verhältnis zwischen Farbigen und Weißen nicht so sehr verschieden (1:5—7 $\frac{1}{2}$ Tausend gegen 1:3—4 Tausend). Hier könnte man also eher an ein Nivellieren durch die gleichartigen Lebensverhältnisse denken; doch sind diese Vergleiche ohne genauere Lokalisationstabellen hinkend.

Interessanter und eindeutiger sind die Erhebungen, welche I. LEVIN bei den Indianern gemacht hat. Diese, im ganzen 199184 Köpfe, sind auf staatliche Reservationen verteilt, die in allen vier Himmelsrichtungen Nordamerikas gelegen sind. Jedes Territorium zerfällt in mehrere Bezirke, die staatlich angestellten Ärzten (130) unterstehen. Von 107 Ärzten liefen auf die ihnen gesandten Fragebogen Antworten über 115455 Indianer ein. Die Zahl der festgestellten Krebsfälle betrug 29! Die Prozentziffer bei den Weißen dieser Staaten ist die gleiche wie an den übrigen Orten Nordamerikas. Klimatische Verhältnisse können also zur Erklärung dieses gewaltigen Unterschiedes nicht herangezogen werden. Dabei erreichen die Indianer im allgemeinen ein viel höheres Alter; nach HODLICKA kommen von 100jährigen bei den Indianern auf die Million 224, bei den Weißen 3. Auch essen die Indianer sehr stark und leiden infolgedessen häufig an Verdauungsstörungen. Trotzdem so wenig Krebse! Dagegen werden sie durch Tuberkulose stark dezimiert.

In Natal, Gambia, Ashanti ist nach den Ergebnissen einer Umfrage des Londoner Imperial Cancer Research Fund überhaupt kein Krebs beobachtet worden, woraus man allerdings nicht auf eine völlige Krebsreinheit schließen darf, da diese Nachforschungen mit den größten Schwierigkeiten verbunden und daher auch mehr oder weniger unvollkommen sind. Auch in unseren Kolonien sind maligne Geschwülste selten, worauf kürzlich LÖHLEIN besonders hingewiesen hat in Erwiderung auf eine Zusammenstellung PEIPER's, der in unverständlicher Weise dies Faktum in Abrede zu stellen sucht mit der merkwürdigen Begründung, daß bei der größeren Häufigkeit und Vielgestaltigkeit der gutartigen Tumoren in den Tropen gegenüber den gemäßigten Klimaten die bö-

artigen keine Ausnahme von der Regel machen könnten. Dieser in Wirklichkeit aber vorhandene Gegensatz erscheint mir gerade von größter Bedeutung für die Erklärung des ganzen Geschwulstproblems. Ein Vertuschen solch allgemein anerkannter Tatsachen und ein Verwischen der glücklich festgestellten Begrenzung im Auftreten maligner Geschwülste kann unserem Streben nach Erkenntnis nie fördernd, sondern nur hinderlich sein.

Die Annahme, daß diese geringe Krebsmorbidity quasi antagonistisch durch das Überstehen einer anderen tropischen Erkrankung, wie beispielsweise der Malaria (LÖFFLER), zu erklären sei, ist vor allem durch KRUSE zurückgewiesen worden, welcher an der Hand der italienischen Verhältnisse die völlige Unabhängigkeit beider Krankheitsformen voneinander darlegte. Diese Untersuchungen KRUSE's zeitigten aber noch ein anderes Resultat, nämlich daß die besonders durch ihre Kurzköpfigkeit gekennzeichnete „alpine“ Rasse, welche die Alpen und die angrenzenden Gebiete Norditaliens und Süddeutschlands bewohnt, sich durch eine größere Krebssterblichkeit auszeichnet als die Nachbarbevölkerung. Er schließt daraus auch für den Neger auf eine relative Rasseimmunität. Und das ist wohl auch der richtige Standpunkt; denn wir sehen, daß dort, wo die wilden Völker in ihrem unberührten Naturzustande leben, maligne Neubildungen höchst selten auftreten, daß die Krebszahl aber sofort steigt, sowie diese Völker mit höher zivilisierten in intimere Berührung kommen und ihre Lebensgewohnheiten ändern, um sie gegen die Segnungen der Kultur einzutauschen. Aber auch dann bleibt ihnen noch ein gewisser Rest natürlicher Resistenz; denn in den Staaten Nordamerikas mit gemischter Bevölkerung ist die Krebserkrankung prozentual bei den Farbigen immer noch geringer als bei den Weißen. Die Mischlinge sind anscheinend weniger günstig gestellt, wie ich, mit aller Reserve allerdings, den oben mitgeteilten Feststellungen NEVES' entnehmen möchte: Der Gegensatz zwischen Schwarzen und Mulatten ist doch sehr in die Augen springend. Meiner Ansicht nach ist diese relative Immunität gegenüber den gleichartigen Schädlichkeiten ein ererbtes Moment von der in dieser Hinsicht besser gestellten Antezedenz. Die mannigfachen Schädigungen, die der Kulturzustand allein schon durch den übermäßigen Alkoholgenuß mit sich bringt, greifen alle, wo sie auch auftreten, vornehmlich das Epithel an, das dadurch stärker gereizt und reizbarer wird. Ihm steht, verglichen mit den Farbigen, ein sehr viel weniger reagierendes Bindegewebe gegenüber; das Verhältnis dieser Gewebsarten zueinander ist bei beiden Rassen direkt umgekehrt. Es leiden die Gewebe unter den stärkeren kulturellen Anforderungen anscheinend sehr erheblich, aber nicht im gleichen, sondern im entgegengesetzten Sinne. Wie staunt der Europäer, wenn er die Resultate der großartigen Proliferationsfähigkeit des Bindegewebes bei den Farbigen sieht in Form der mit mathematischer Sicherheit zu erzielenden Narbenkeloidbildungen, ein

Verhalten, das vielfach bei den zu kosmetischen Zwecken von diesen Völkern angewandten Tätowierungen ausgenutzt wird. An den Ohrläppchen sind starke bindegewebige Wucherungen im Anschluß an chronische Reizungen mit Übergang in Fibrombildung nicht selten, und DEVAUX berichtet über die häufige Erscheinung von ein- oder doppelseitigem Lipom im Nacken und an den Schultern der Eingeborenen auf Madagaskar als Folge des berufsmäßigen Tragens schwerer Lasten. Hier sei eine etwas abschweifende Bemerkung gestattet, die sich auf die formale Genese bezieht: Soll man hier im Sinne der embryonalen Geschwulsttheorie auch auf ausgeschaltete Keime im Fettgewebe rekurreren? Soll man überhaupt bei der Neigung der Farbigen zur Ausbildung gutartiger bindegewebiger Geschwülste annehmen, daß bei ihnen mehr mesodermale Keime, bei Europäern mehr epitheliale Keime ausgeschaltet würden oder die entsprechenden Zellen verbildet wären? Das wäre doch eine sehr willkürliche Hypothese. Denn ebenso wie die Karzinome scheinen auch die gutartigen epithelialen Neubildungen bei den Negern sehr viel seltener zu sein, wie LÖHLEIN ebenfalls angibt. Adenofibrome der Mamma beispielsweise könnten kaum der Beobachtung entgehen, ebensowenig Kystome der Ovarien, die in unseren Breiten so sehr dominieren.

Jedenfalls ist bis zu einem gewissen Grade bei den verschiedenen Rassen ein gegensätzliches Verhalten beider Gewebsarten unverkennbar. Die auffallende Leichtigkeit, mit der bei Farbigen selbst große Substanzverluste durch Granulationen in kurzer Zeit und im Übermaße ausgefüllt werden, weist auf eine ganz erheblich vermehrte und minder gezügelte Proliferationskraft des Bindegewebes hin. Aber trotz der Häufigkeit der gutartigen mesodermalen Wucherungen sind die entsprechenden malignen Geschwülste, die Sarkome, ebenfalls sehr selten; NEVES fand zu B. auf St. Thiago in 12 Jahren nur 11 Sarkome (gegen 40 Karzinome), von denen 4 auf Schwarze, 7 auf Mulatten kamen. Es zeigt sich also, daß eine erhöhte Wachstumsfähigkeit nicht gleichbedeutend ist mit erhöhter Disposition zu maligner Entartung, daß diese erst einsetzt bei einem chronisch geschädigten, i. e. stärker und dauernd gereizten oder von Haus aus krankhaft reizbareren Gewebe und eine totale biologische Zellumwandlung zur Voraussetzung hat. Kommen die Angehörigen der farbigen Rasse unter die gleichen Bedingungen wie die Weißen, so ändern sich auch diese gesunden geweblichen Verhältnisse in dem Sinne, daß die nun mehr „kultivierten“ Gewebe auch eher „entarten“! Unter den gewöhnlichen Verhältnissen bedarf es schon sehr ungewöhnlicher Reizungen zur Auslösung von Krebsbildungen z. B. an der äußeren Decke.

3. Versuche zur experimentellen Erzeugung von Geschwülsten.

Wir würden aller dieser Erklärungsschwierigkeiten, die sich dem Malignitätsproblem entgegenstellen, rascher Herr werden, wenn es ge-

länge, Geschwülste willkürlich zu erzeugen. An Versuchen dazu hat es nicht gefehlt. Aber all die groben Imitationen mechanischer Reizungen beim Tiere, wie z. B. das wiederholte Abschaben des Epithels am Kaninchenohr, wobei sehr schöne Talgdrüsenregenerationen, aber kein Karzinom entstand (RIBBERT), haben zu keinem Resultat geführt. Es mangelt diesen Tieren, die zwar auch in einem gewissen ungesunden Zustand, vor allem in engen Räumen leben, was aber durch andere Vorteile wieder ausgeglichen wird, an der oben geschilderten krankhaften, aus verschiedenen Momenten sich zusammensetzenden Disposition zur krebsigen Entgleisung der Epithelzelle.

Auch Injektionen von allen möglichen reizenden Stoffen, die geeignet sind, epitheliales Wachstum anzuregen, wahrscheinlich dadurch, daß sie infolge ihrer Lipoidlöslichkeit die ektoplasmatischen Zellschichten alterieren und so eine Änderung der Stoffwechselvorgänge erleichtern (WACKER und SCHMINKE), haben stets nur den Effekt gehabt, atypische Proliferationsvorgänge am Epithel der Versuchstiere hervorzurufen; nie aber gingen diese Wucherungen in ein malignes Wachstum über. Dabei sollen sich die übrigen Gewebe, vor allem das Bindegewebe, nach den früheren Angaben aller Autoren passiv verhalten, von einer Wucherung der Lymphgefäßendothelien, die JORES beobachtete, abgesehen. Ich selbst habe damals die gleichen Versuche gemacht und sie auch in meiner Monographie über die Polypen- und Karzinomentwicklung des Verdauungstraktus erwähnt. Von diesen Untersuchungen möchte ich hier noch auf eine zurückkommen, die sich durch die lange Versuchsdauer auszeichnete und bei einem weißen Kaninchen angestellt wurde, das vorzüglich auf die Injektion reagierte. Ein Ohr untersuchte ich 1907; es zeigte dieselben Bilder, wie B. FISCHER u. A. beschrieben haben. Das andere Ohr blieb während der folgenden 6 Jahre, in denen das Kaninchen zur Zucht stark herangezogen wurde, sich selbst überlassen. Die anfänglich warzigen Erhebungen glätteten sich allmählich ab; es entstanden derbe Höcker von etwas blauweißlichem Aussehen, die von einer dünnen Haut überzogen waren. Das alte Tier starb schließlich infolge einer schweren, durch Milben hervorgerufenen, jauchig-eiterigen Ohrentzündung. Interessanterweise fanden sich bei der mikroskopischen Untersuchung an der Innenfläche des Ohres unter den massenhaften Auflagerungen starke Epithelverdickungen, mächtige Talgdrüsenbildungen mit geringer Verfettung der Zellen und starke atypische strang- und zapfenartige Epithelwucherungen in dem entzündlich infiltrierten Unterhautgewebe, die wegen der fehlenden Abgeschlossenheit gegen die Umgebung noch mehr krebsähnlich erschienen als Scharlachölwucherungen. Diese selbst waren bis auf wenige, ganz geschrumpfte und durch Hämatoxylin diffus schmutzig blau gefärbte zapfenartige Einlagerungen verschwunden; den Höckern entsprechend lagen unter der dünnen Haut dickere Knorpelbildungen, die sich schräg in die Tiefe hinein fortsetzten in eine dem alten Ohrknorpel parallel

verlaufende Knorpellamelle, die aber an keiner Stelle mit ihm in Verbindung trat. Im ganzen waren 3 solcher leicht hakenförmig gebogenen Knorpelstreifen zu bemerken, die in ihrer Anordnung getreu den Verlauf der Narben von Stichkanälen wiedergaben, wie sie nach mehrfachen Injektionen mit dicken Nadeln wohl entstanden sein konnten. An sich sind sie breiter, als den Narben entsprechen würde, und umgeben von einem dickeren bindegewebigen Mantel. Wie weit bei der Entwicklung dieser aus dem fibrösen Narbengewebe hervorgegangenen metaplastischen Knorpelgebilde das Scharlachöl noch einen Einfluß ausgeübt hat, wie weit mechanische Irritationen bei dem einohrigen Kaninchen dabei mit verantwortlich zu machen sind, ist jetzt schwer zu sagen. Eine auf mechanische Insulte hinweisende Infraktion des alten Knorpels findet sich etwas weiter nach der Spitze zu. Im übrigen enthält dieser kleine Kalkablagerungen; an manchen Stellen fehlt er auch in größerer Ausdehnung. Neben den von einer dünnen, glatten Epidermisdecke überzogenen ekchondrosenartigen Knorpelhöckern liegen in der Tiefe der Buchten sehr dicke Haarbälge und -wurzelscheiden.

Eine willkommene Ergänzung zu diesen Befunden lieferte mir eine nachträglich gefundene Arbeit von HELMHOLTZ, welcher bereits nach $1\frac{1}{2}$ Monaten bei solchen wiederholten Sudanölinjektionen Knorpelwucherungen beobachtete, sowohl im Perichondrium, als auch mitten im Bindegewebe. Hier ist die Frage nach der Ursache natürlich leicht zu beantworten; das Sudanöl hat eine stärkere Bindegewebsproliferation ausgelöst, die sekundär verknorpelte. Es erscheinen in den Abbildungen, die HELMHOLTZ gibt, noch neben diesen knorpeligen Einlagerungen weite cystenartige Räume, in denen das Öl gelegen hat, ohne daß Epithel bis hierher vorgedrungen wäre. Die Annahme HELMHOLTZ's, daß er auf diese Weise echte Chondrome erzeugt habe, ist unrichtig; wenn die Knorpelbildungen auch wie in meinem Falle sich durch die lange Persistenz auszeichnen, so fehlt ihnen doch das wichtigste Charakteristikum der echten Geschwülste, das autonome Wachstum³⁵).

Durch diese Fälle wird bewiesen, daß die allgemein verbreitete Ansicht von einer spezifischen Einwirkung des Scharlachöls auf die Epithel- und Endothelzellen falsch ist; es reagieren dabei die verschiedenartigsten Gewebe: Bindegewebe, Knorpelgewebe usw. Um auf die Ausgangsfrage zurückzukommen, so waren auch in meinem Fall drei hervorragende, zur Karzinomentwicklung disponierende Momente, nämlich atypische Epithelwucherungen, reichlich mechanische Insulte und hohes Alter nicht imstande, am Kaninchenohr maligne, epitheliale Proliferationen auszulösen.

Durch andere Reizmittel kann man ähnliche Wachstumseffekte erzielen. Kälte in Form von öfter wiederholten sekundenlang dauernden Äthersprayanwendungen, Wärme in genau dosierter Abstufung (FÜRST) rufen Epithelverdickungen am Kaninchenohr bis auf das 6-, ja 8fache

hervor. Dabei zeigt sich, daß die Haut junger Tiere leichter in Wucherung gerät als die der alten (v. DUNGERN und WERNER); eine maligne Wucherung wurde jedoch nie beobachtet. Daß diese starken Wachstumsvorgänge relativ unabhängig von der Blutzufuhr sind, zeigen wiederum die Versuche von FÜRST, indem bei der maximalen Hyperämie, welche in einer Temperatur von über 50° ihre Höchstgrenze längst erreicht hat, die Steigerung um wenige Wärmegrade, die nötig sind, um die Reizschwelle für die dann förmlich explosionsartig einsetzenden stärksten Wucherungserscheinungen zu überschreiten, keine Rolle mehr spielen kann. Auf das Geschwulstwachstum dagegen ist der Einfluß der Hyperämie an sich natürlich viel erheblicher, wie ASCHNER an dem mit Tumormaterial geimpften Mäusebein durch Diszision des Nervus ischiadicus zeigen konnte (Vasomotorenlähmung), während eine Durchtrennung der hinteren Wurzel, welche die sensiblen Nerven und die Vasodilatoren außer Funktion setzt, zunächst einen Rückgang der Neubildungen zur Folge hatte; doch erholten sich diese später wieder nach dem Innervationsausgleich. Zur Entscheidung der Frage nach dem Wert einer direkten Innervationswirkung für die Bildung oder das Wachstum der Geschwülste (vgl. RINDFLEISCH's Theorie über die Bedeutung des Innervationsausfalls für die Tumorentwicklung) sind diese Versuche nicht geeignet, da das transplantierte Geschwulstmaterial ja von vornherein überhaupt nicht in Beziehung zum Nervensystem steht.

Strahlende Energie hat dieselben Wachstumseffekte; auch bei ihrer Anwendung wird eine proliferationsbeschleunigende Phase abgelöst von einer wachstumshemmenden bei größeren Dosen. Bei Versuchen mit Radium an Mäusehaut erzielte u. a. KAISERLING eine enorme Hypertrophie aller Schichten und eine ganz kankroidähnliche Wucherung der Epidermis, ohne daß es ihm aber gelungen wäre, auf diese Weise eine echte Geschwulst zu erzeugen. Ich selbst sah bei lange Zeit hindurch mit Radium bestrahlter Menschenhaut neben Atrophien auch mäßige zapfenartige Wucherungen der Epidermis. Sehr bemerkenswert ist die Feststellung ASCHOFF's, daß vielfach bei der Radiumbehandlung, abgesehen von der zerstörenden Wirkung den Karzinomzellen gegenüber, auch Krebse in ausgereifere Formen übergeführt werden, z. B. ein nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom in ein verhornendes, also feinere biologische Umstimmungen in den Zellen hervorgerufen werden. Das sind Erscheinungen, die sich in die von v. DUNGERN und WERNER aufgestellte, der Anschauung WEIGERT's angepaßte Hypothese nicht recht einfügen lassen, daß bei all diesen Reizungen zunächst eine leichtere Zellschädigung in Form eines Ausfalls von Wachstumshemmungen und dann nach Überschreiten einer gewissen Grenze eine stärkere destruktive Wirkung eintritt³⁶). Man kann schwerlich die Umwandlung eines Adenocarcinoma ventriculi in einen Schleimkrebs, eine Überführung also auf eine höhere Entwicklungsstufe mit besserer Ausreifung und herabgesetzter Pro-

liferation als das Resultat einer schädigenden Wirkung bezeichnen, will man nicht im Sinne der Krebsentwicklung als solcher teleologisch urteilen, während die metaplastische Umbildung eines Mammakarzinoms in einen Plattenepithelkrebs, ein Übergang also in eine resistenterere Gewebsform, eher als Abwehrreaktion gegen eine schädigende Einwirkung gedeutet werden könnte. Wie MARCHAND, ORTH, v. HANSEMANN u. A. betonen, darf man die formative Reizbarkeit als eine wesentliche Eigenschaft der lebenden Substanz überhaupt nicht zu gering anschlagen. Der proliferationsanregende Einfluß des Radiums in geringen Quanten macht sich auch gelegentlich bei der therapeutischen Verwendung größerer Mengen bemerkbar, wobei dann an den Rändern der bestrahlten Partien die abgeschwächte Wirkung hervortritt, indem z. B. in der Nachbarschaft eines Mammakarzinoms auffallend rasch lentikuläre disseminierte Metastasen emporschießen (RANZI). Selbst bei anscheinend völligen Heilungen sind doch nicht alle Zellen gänzlich abgetötet, da nach mehreren Jahren Rezidive erscheinen (EXNER).

Gehen wir zu den spärlichen positiven Befunden über, welche die Versuche zur willkürlichen Erzeugung eines Tumors gezeitigt haben, so wäre zunächst, mit einer gewissen Vorsicht allerdings, ein von STIEVE nach dem Vorgange PODWYSSOTZKY's durch Kieselgurinjektion hervorgerufenen und in die Bauchhöhle des Meerschweinchens transplantables Riesenzellgranulom zu erwähnen, das nach den Angaben STIEVE's von den gewöhnlichen, auch bei der Überpflanzung durch die rein mechanische Reizung der infolge des Zellzerfalls frei werdenden Diatomeenpanzer entstehenden Granulomformen abweicht, nämlich dadurch, daß es durch ein infiltrierendes Wachstum bis in die Muskelschichten der Darmschlingen hinein an diesen ganz fest adhäriert und auch histologisch durch atypische Mitosen vor allen anderen sich auszeichnet. Bei diesem speziellen Versuch, der nur einmal überhaupt in der eben angegebenen Weise glückte, war 12 Meerschweinchen je $\frac{1}{2}$ ccm Emulsion eines Kieselgurgranuloms eingespritzt worden; aber nur bei einem waren nach 50 Tagen 5 Knoten bis zu Dattelkerngröße entstanden. Ob es sich dabei nun wirklich, wie STIEVE glaubt, um ein Weiterwachsen der implantierten Zellen handelt, oder ob das Tier besonders empfindlich war und auf die gleichzeitig mit den Zellen injizierten Kieselgurnadeln abnorm reagierte, muß dahingestellt bleiben. Pathologische Kernteilungsfiguren sind nicht so beweisend für die Tumornatur eines neugebildeten Gewebes, wie STIEVE annimmt. Er drückt sich im übrigen sehr vorsichtig aus, indem er sagt, daß die Zellen „histologisch sowohl als auch biologisch den Zellen echter Geschwülste äußerst ähnlich“ würden. Leider ging das Tier zugrunde, ehe weitere Transplantationen gemacht werden konnten. Bei den meisten Übertragungsversuchen (40 von 50) wurde alles völlig resorbiert. An 3 Meerschweinchen war zuerst eine Verkleinerung der unter die Bauchhaut eingebrachten Stückchen zu bemerken, dann aber wuchsen sie

offenbar infolge ganz neuer Gewebsproliferation des Wirtstieres auf den Reiz der nach der Resorption des zerfallenen Zellmaterials übrig bleibenden Kieselgurpartikel; denn diese Wucherungen glichen in allen Details ganz den primären Granulomen.

Bei den fortgesetzten Serientransplantationen von Mäusekarzinomen hat sich verschiedentlich gezeigt, daß das mitverpflanzte Stroma, welches sonst abstirbt und jeweils durch das Wirtstier neu geliefert wird³⁷⁾, anscheinend erhalten bleibt und in ein sarkomatöses Wachstum übergeht. Derartige Beobachtungen haben angeblich EHRlich, LOEB, BASHFORD, HAALAND, LEWIN und MICHAELIS gemacht, und zwar wiederholte sich diese Erscheinung in den verschiedenen Impfreihen desselben Ausgangstumors zu verschiedenen Zeiten. Wenn wirklich die histologischen Befunde in allen diesen Fällen den daraus abgeleiteten Diagnosen entsprechen würden, was ich nicht glaube, so könnte es sich bei diesen Erscheinungen nur um chemische Einwirkungen der Karzinomzellen³⁸⁾ auf das Stroma eines besonders disponierten Impftieres und um ein Erhaltenbleiben dieses alterierten Gewebes bei der weiteren Überpflanzung handeln. Beim Menschen hat SCHMORL etwas Ähnliches beschrieben, indem bei einem Fall nach Exstirpation eines reinen Schilddrüsenadenoms ein zu gleichen Teilen aus Karzinom und Sarkom bestehendes Rezidiv auftrat, das dann rein sarkomatöse Metastasen in den Lungen erzeugte. Auch wir haben ein ganz analoges Beispiel beobachtet³⁹⁾.

Eine ähnliche Deutung muß auch einem von HART mitgeteilten Befund gegeben werden bei einem Fall, in dem sich über der Metastase eines Zylinderzellkarzinoms des Magens ein linsengroßer Krebs des Ösophagusepithels entwickelt hatte, nur daß hierbei auf die toxische Reizwirkung ein gleichartiges Gewebe mit einer infiltrierenden Wucherung antwortete. Doch verdanken solche Fälle, rarissimae aves, ihre Entstehung sicherlich nicht nur diesem einen Umstand, sondern dem Zusammentreffen einer ganzen Anzahl von prädisponierenden Momenten.

Seit langem hat man sich bemüht, durch Injektion von Embryonenbrei artgleicher Tiere Tumoren zu erzeugen. Am erfolgreichsten ist darin jedenfalls ASKANAZY gewesen. Es wachsen im allgemeinen die embryonalen Zellen, deren Übertragung in die Bauchhöhle nach BORST in 74 % gelingt, auf Grund des ihnen immanenten Bildungstriebes zu allen möglichen organartigen Systemen aus, stellen aber schließlich nichts weiter dar als eine Art fötaler Inklusion, die nach Ausreifung der Gewebe ihr Wachstum einschränkt bzw. sistiert. Durch Quetschung kann man noch einmal eine Proliferation auslösen, die aber auch nur zur Reparation der zerstörten Gebilde, vor allem der epithelialen Cysten, führt (REINKE). Durch Vorbehandlung mit Ätherwasser (REINKE), Chloralhydrat (ASKANAZY) lassen sich die Proliferationsvorgänge sehr stürmisch gestalten, wodurch größere „Tumoren“ entstehen, auf deren Boden sich in 2 Fällen ASKANAZY's unter Hunderten von Ratten eine

maligne Geschwulst entwickelte: ein Sarkom das eine Mal, ein verhornendes Plattenepithelkarzinom das andere Mal. Sehr charakteristisch ist auch da die lange Latenzzeit zwischen der Reifung des Teratoids und der Blastombildung; im letzten Fall betrug sie 1 Jahr. Es schließt sich also auch hier die maligne Wucherung in Tieren (Ratten), welche sonst sehr selten an Spontantumoren erkranken, nicht direkt an die Injektion der normalen fötalen Zellen an, die im übrigen unter ganz ungewöhnlichen Verhältnissen zu wachsen gezwungen sind und trotzdem in fast allen Fällen nach Ausgleich der Proliferationsspannung damit aufhören, sondern es muß eine gewisse Zeit verstreichen, während der diese mit dem übrigen Organismus in keinem anderen Kontakt als durch ihre Abhängigkeit in bezug auf die Ernährung stehenden Zellgebilde allen möglichen Einwirkungen ausgesetzt sind, die ihre partielle Umwandlung in echte Blastomzellen vorbereiten.

Von größtem Interesse sind die jüngst erfolgten Mitteilungen FIBIGER's über experimentelle Erzeugung von Karzinomen im Rattenmagen durch Verfütterung von Schaben, welche mit den Larven einer Nematode (Spiroptera) infiziert sind, die sich im Vormagen der Ratte zu geschlechtsreifen Würmern entwickeln. Diese verursachen hier im Anschluß an akute Entzündungen zunächst epitheliale Hyperplasien und weiterhin papillomatöse Wucherungen mit heterotopem Tiefenwachstum in denen auf Schnitten Eier und Würmer reichlich nachzuweisen sind. Selten nur wurden diese Veränderungen vermißt; ihre Stärke entsprach im allgemeinen der Menge der vorgefundenen Parasiten. Im weiteren Verlauf gingen dann diese epithelialen Neubildungen häufig in maligne über und setzten auch Metastasen, die jedoch vollkommen frei von Würmern und Eiern waren. Es ist also hier in einwandfreier Weise gelungen, Karzinombildungen fast willkürlich durch die Verfütterung der larvenhaltigen Schaben hervorzurufen, welche die Zwischenwirte dieser Spiroptera darstellen und ad libitum durch deren Eier infiziert werden können. Nie gelang es, durch direkte Einführung von Eiern mit der Nahrung in den Ratten die Nematoden oder auch nur epitheliale Wucherungen zur Entwicklung zu bringen. Es beweist dies, daß diese Parasiten nicht einfach Träger eines besonderen Virus sind, sondern daß sie selbst diese Proliferationen auslösen. FIBIGER lehnt auch eine gleichzeitig durch das Eindringen der Würmer in das Plattenepithel nebenher erfolgende andersartige (z. B. bakterielle) Infektion deshalb ab, weil diese nicht so abhängig von der Zahl der Nematoden sein würde. Er kommt zu der einzig möglichen Erklärung, daß es die von den Spiropteren selbst produzierten toxischen Substanzen sein müßten, welche diese proliferativen Veränderungen am Epithel erzeugten, die dann späterhin häufig in krebsige Wucherung übergehen. Diese letztere schließt sich keineswegs an den höchsten Grad der Papillombildungen an, sondern findet sich mehr dort, wo diese weniger großartig ausgebildet sind, wobei

sie nicht diffus, sondern nur an gewissen Stellen hervortritt, in denen nach FIBIGER die Giftwirkung sich am stärksten geäußert haben soll. Ich meine, daß da wohl etwas mehr auf das individuelle Verhalten der Epithelzellen bei den verschiedenen Tieren Rücksicht zu nehmen wäre. In den erstgenannten Fällen wich das Epithel nicht von seiner ihm vorgeschriebenen Bahn ab; es blieb Oberflächenepithel. Bei den anderen aber änderte sich unter dem Einfluß der Toxine der Epithelcharakter schneller; ehe die überhaupt mögliche Formentfaltung durchgeführt war, erfolgte schon ein invasives Wachstum in die Tiefe. Die Erkenntnis, daß für die auch von größeren Parasiten verursachten pathologischen Veränderungen und speziell auch für die Gewebswucherungen toxische Substanzen und deren Reizwirkungen verantwortlich zu machen sind, setzt sich immer mehr durch, seitdem vor allem MARCHAND so energisch diese Ansicht vertreten hat. Die in 2 Fällen von FIBIGER gleichzeitig mit dem Karzinom beobachteten sarkomartigen Wucherungen des Bindegewebes werden von ihm ebenfalls als toxischer Effekt angesehen; doch auch bei diesen Fällen finden sich Parasiten wie Eier nur im Epithellager.

Es handelt sich hier also um einen ganz anderen Parasitismus, als ihn die Anhänger der Infektionstheorie für den Krebs fordern, bzw. fordern müssen. Es sind, wie ich sagen möchte, fakultative Krebserreger, die intern die Rolle übernehmen, welche extern die Paraffinfabrik z. B. bei den Schädlichkeiten spielt, die an den Armen und Beinen der betreffenden Arbeiter die Paraffinkrätze und den Paraffinkrebs verursachen. In beiden Fällen braucht es aber nicht zur Krebsbildung zu kommen. Es hängt dies bei den Ratten offenbar von der Stimmung des Epithels ab, ob gutartige Papillome oder bösartige Epitheliome entstehen; es bestimmen das nicht die Nematoden, ein Verhalten, das mit den Eigenschaften eines obligaten Krebserregers nicht vereinbar wäre (siehe auch p. 31). Daß sie in den Metastasen fehlen, erwähnte ich vorher schon; diese werden allein von den im Magen unter der Reizwirkung autochthon krebsig entarteten und dann verschleppten Epithelien gebildet.

Durch diese Untersuchungen gewinnen die früheren Angaben über das Vorkommen von größeren Parasiten in Geschwülsten oder deren Umgebung natürlich wesentlich an Bedeutung, so unter vielen ähnlichen zum Teil schon vorher gewürdigten Entdeckungen eine von HAALAND gemachte Beobachtung, daß in der Umgebung der Mäusemammas häufiger Nematoden anzutreffen sind, die außer Entzündungserscheinungen auch Cystenbildungen und hypertrophische Wachstumsvorgänge am Drüsenparenchym auslösen, die von HAALAND als Vorstadien der Krebsbildung aufgefaßt werden.

Einen nicht geringeren Wert als diese mühevollen Untersuchungen FIBIGER's haben die höchst interessanten Befunde, die O. HERTWIG durch Radiumbestrahlungen von Eiern und Samen niederer Tiere, wie

Frösche, Salamander usw., erhielt. Es ergab sich u. a., daß durch diese Behandlung die betreffende Keimzelle eine morphologisch absolut nicht zum Ausdruck kommende Schädigung erfährt, die erst später während der weiteren Entwicklung des Eies nach der Kopulation in die Erscheinung tritt. Sehr bemerkenswert ist dabei der Umstand, daß es ganz gleichgültig ist, ob Samen oder Ei vorher bestrahlt wurde; die pathologischen Veränderungen an der Larve sind dieselben. Es kann also nicht das Protoplasma des Samenfadens daran schuld sein, dessen Menge im Vergleich zu der des Froscheies beispielsweise so gering ist, daß HERTWIG sie mit einem Tropfen im Meere vergleicht, sondern der Kern ist der Träger dieser krankmachenden Substanz. Sonst müßten bei diesem enormen quantitativen Unterschied der Protoplasamassen die sich im weiteren Verlauf einstellenden Veränderungen nach einer Bestrahlung der Eizelle viel größer sein; sie sind aber ganz gleich. In allen Fällen entstehen stärkere Mißbildungen und Organverkümmierungen mit pathologischen Mitosen in den Geweben, wenn die Einwirkung nicht so intensiv war, daß schon im Gastrulastadium ein Zerfall eintritt. Die Resultate werden mit zunehmender Strahlendosis immer schlechter bis zu einem Punkt, an dem die Kurve auch bei weiter steigender Strahlenmenge sich wieder hebt. Es entwickeln sich von da ab besser gestaltete, nur etwas kleinere Individuen mit sehr guter Lebensfähigkeit, und es erklärt sich dieses überraschende Phänomen dadurch, daß der betreffende Keimkern so stark geschädigt wurde, daß er sich überhaupt nicht mehr mit dem anderen gesunden vereinigen konnte und nur noch (im Falle der Bestrahlung des Samens) die Eiteilung anregte. Der jeweils gesunde Kern teilt sich allein weiter, wobei also der väterliche Nucleus den mütterlichen ersetzen kann; es entstehen dabei aber nur haploide Mitosen mit der Hälfte der normalen Chromosomenzahl (12 statt 24), wobei die einzelnen Schleifen ebenfalls erhebliche Längenunterschiede erkennen lassen. Die Larven selbst sind um ein Viertel oder ein Drittel kürzer. Man kann also auf diese Weise eine echte Parthenogenese veranlassen, da der stark bestrahlte Samenkern sich überhaupt nicht mehr weiter betätigt, und kann auch Samen anderer Arten benutzen, wobei man ebenfalls entwicklungsfähige Larven erhält, während sonst bei diesen Bastardierungen die Embryonen spätestens schon im Gastrulastadium absterben. Der Zerfall des Spermakerns ist nach dem Eindringen in das Ei sehr gut zu beobachten. Bei einer solchen parthenogenetischen Entwicklung von Tritoneiern traten nun in zwei Fällen, einmal bei einer 4 Wochen alten Larve, das andere Mal bei einer solchen im Alter von 19 Tagen, Geschwulstbildungen im Bereich der Gehirn- und Augenanlage hervor, die graduell entsprechend der Zeitdistanz verschieden weit vorgeschritten waren und eingesetzt hatten, nachdem die ersten Stadien der Sonderung bereits zurückgelegt waren und ein vielschichtiges Neuroblastenlager von der äußeren, aus Neurofibrillen gebildeten dicken

Zone deutlich zu unterscheiden war. Auf dieser Stufe begann an verschiedenen Stellen eine erhebliche Wucherung der innersten, die Hirnventrikel und den Zentralkanal begrenzenden Zellschicht, die sich aus verschieden großen protoplasmareichen Zellindividuen mit unregelmäßig geformten Kernen oder vielfach atypischen Kernteilungsfiguren, an denen auch eine vergrößerte Chromosomenzahl festzustellen war, zusammensetzte und in die Höhlungen der Ventrikel einwuchs, so daß bei der älteren Larve eine schon äußerlich sichtbare Vorwölbung der Haut entstanden war. Oft lag Mitose neben Mitose, ab und zu unterbrochen von Riesenkernteilungsfiguren. Dieselbe abnorme Proliferation war in der Augenblase an der dem Pigmentepithel zugekehrten Zellschicht zu bemerken, so daß die Entwicklung der Stäbchen und Zapfen überhaupt nicht zustande gekommen war.

Mit Recht bezeichnet HERTWIG diese vom Ependym ausgehenden Neubildungen als embryonale Geschwülste, bei denen vor allen Dingen der Umstand das größte Interesse erregt, daß diese abnorme Wucherung ganz plötzlich einsetzt, nachdem bis dahin die Differenzierung an Gehirn und Rückenmark mit weitergehender Sonderung der einzelnen Schichten in anscheinend ganz normaler Weise erfolgt war. HERTWIG begnügt sich an dieser Stelle nur mit der Wiedergabe dieser Daten, deren ausführlichere Besprechung er einer späteren Mitteilung vorbehält. Für unsere Betrachtung ist das Ergebnis von der größten Bedeutung, daß die durch die fortgesetzte Teilung in der einzelnen Zelle auf ein Minimum reduzierte Menge radiumkranker Kernsubstanz des Samenfadens, die zu einer selbständigen Vermehrung absolut unfähig war, ausreicht, um in den sich am weitesten differenzierenden Zellen nach anfänglich scheinbar ganz normaler Entwicklung den geschwulstbildenden Prozeß aufflammen zu lassen. Erst in einer gewissen Differenzierungsphase tritt die Störung, die Abweichung ein; so lange hatte das den Zellen innewohnende organisierende Prinzip die Oberhand behalten und ein Wachstum in geregelten Bahnen, wie ich sagen möchte, durchgesetzt. Sitz dieser krankhaften Störung ist jedenfalls die Nuklearsubstanz, welche das zerfallene Chromatin des bestrahlten Keimbarnes wohl assimiliert hat als einen ihr chemisch sehr adäquaten Nahrungsstoff, der dann als direktes Kerngift wirkte. Warum es bei der ganz gleichartigen Schädigung das eine Mal zu solch schwerwiegenden Folgen, das andere Mal nur zu geringen Abweichungen kommt, ist ein Geheimnis der inneren regulierenden Zellkräfte, welches uns wohl nie enthüllt werden wird.

Mir selbst ist es auf ähnliche Weise gelungen, eine allerdings viel harmlosere kleine Neubildung, ein Fibrom, zu erzeugen. Schon 1908 und dann nochmals 1910 habe ich Eier vom Wasserfrosch und der Knoblauchkröte, die ich teils unmittelbar nach der Befruchtung, teils etwas später erhielt, systematisch in verschiedenen Intervallen und verschieden lange mit Röntgenstrahlen behandelt. Außer starken Ver-

krümmungen der Schwanzflosse, die sich einmal bis zur spiraligen Drehung steigerten, und enormer Bauchwassersucht bei sehr vielen Larven beobachtete ich bei einer, die von einem 5 Tage vor der ersten Bestrahlung befruchteten Krötenlaich stammte und mit den übrigen vom 4. Mai bis 8. Juli 2mal wöchentlich je $\frac{1}{2}$ Stunde lang im Glas der Wirkung der Röntgenröhre ausgesetzt wurde, am Ende dieser Zeit einen flachen Knoten im dorsalen Teil der Schwanzflosse dicht hinter der Wurzel. Er reichte in den axialen Abschnitt der Flosse etwas hinein und maß am formolfixierten Präparat 0,6 cm in der Länge, 0,7 cm in der Höhe und 0,5 cm in der Breite; seine Färbung war dunkelgrau, seine Konsistenz ziemlich fest. Ich habe leider bislang aus Mangel an Zeit sowohl diese Larve als auch die mannigfachen interessanten Mißbildungen an vielen anderen (das ganze Material umfaßt mehr als 300 Exemplare) nicht näher untersuchen, geschweige denn beschreiben können. An mikroskopischen Präparaten des eben erwähnten Tumors zeigt sich, daß oberhalb der Muskulatur, welche das knorpelige Skelett umgibt, sich stielartig an dieses ansetzend eine bindegewebige Wucherung ausbreitet, die vorwiegend aus schmalen, spindeligen Zellen besteht, zwischen denen aber auch größere, mit Ausläufern versehene, protoplasmareichere Elemente vorkommen, deren Kerne eine mehr bläschenförmige Gestalt haben, neben einzelnen Chromatophoren. In der Mitte ist diese Wucherung dichter und nimmt bei VAN GIESON-Färbung einen mehr gelblichen Ton an, wie man das öfter bei Fibrombildungen bemerken kann, während die Randpartien rötlich tingiert sind. Die Haut ist stark vorgewölbt; ihr Epithel bildet feine papilläre Erhebungen ähnlich wie bei der Mastitis cystica. Der ganze obere Abschnitt der Flosse wird durch diese Bindegewebswucherung entfaltet, die bis nahe an den äußeren Rand heranreicht, wo nur noch geringe Reste des ursprünglichen lockeren, mehr myxomatösen Gewebes, wie es ganz normalerweise die untere Hälfte der Flosse bildet, vorhanden sind ⁴⁰⁾.

Während also bei HERTWIG ein exquisit bösartiges Verhalten der wuchernden Zellen zu beobachten war, hat die hier vorliegende Neubildung einen durchaus gutartigen Charakter und ist eine interessante Ergänzung zu den obigen insofern, als sie wieder beweist, daß an verschiedenen Geweben auch experimentell durch eine ganz gleichartige Noxe Geschwulstbildungen verursacht werden können, deren Malignitätsgrad sehr variabel ist. Der fundamentale Unterschied gegen die Experimente HERTWIG's liegt darin, daß wir es in meinem Falle mit einer fortgesetzten Einwirkung des schädigenden Agens auf normal kopulierte und schon in der Entwicklung begriffene Keimzellen zu tun haben, während dort der Entwicklungsablauf selbst ungestört erfolgt, die Geschwulstbildung quasi durch eine innere Ursache hervorgerufen wird, durch eine anormale Zusammensetzung der Zellbausteine ab ovo! Es wäre das ein guter Beleg für die Ansicht BORST's über die idioplastische

Verbildung des Zellmaterials, die äußerlich zunächst gar nicht sichtbar, erst bei bestimmter Gelegenheit durch Wachstumsabweichung zum Vorschein käme; allerdings geschieht das hier schon bei der ersten Entwicklung, und es ist sehr die Frage, ob solche Zellen die ganze Differenzierungsreihe überhaupt bis ans Ende durchlaufen können. Jedenfalls ist durch HERTWIG's Untersuchungen bewiesen, daß eine von Haus aus kranke Zelle anscheinend normale Gewebe und Organe bis zu einer gewissen Stufe aufbauen kann, wobei der krankhafte Zustand selbst zunächst vollständig verdeckt bleibt. Durch meine Versuche wird auf der anderen Seite dargetan, daß auch durch später einsetzende äußere Einwirkungen die Entwicklung in falsche Bahnen gelenkt werden kann und abnorme geschwulstartige Zellwucherungen hervorzurufen sind.

Wir können also vermittels strahlender Energie sowohl auf den sich entwickelnden Organismus als auch auf die noch ruhende Keimzelle Einflüsse ausüben, die letzten Endes zu Wachstumsabweichungen führen, das eine Mal zu Mißbildungen, das andere Mal zu Geschwulstbildungen. Was entsteht, das zu bestimmen, haben wir allerdings nicht in der Hand. Äußerlich erscheinen beide Vorgänge ziemlich identisch als Entwicklungsstörungen. Innerlich aber sind sie ganz und gar verschieden: im ersten Fall sind die Zellen geordnet eingefügt, der Kernteilungsvorgang läuft ganz gesetzmäßig ab (auch bei den häufig auftretenden Mißbildungen der parthenogenetischen Larven HERTWIG's stets mit 12 statt 24 Chromosomenschleifen), das Arrangement der Zellindividuen erfolgt durchaus systemartig; im zweiten Fall besteht dagegen eine völlige Zellanarchie, besonders bei den malignen geschwulstartigen Wucherungen, ein ganz regelloses Durcheinander der abnorm gestalteten, völlig aus der Art geschlagenen Einzelzellen ohne die geringste Andeutung einer Formation zu einer organartigen Bildung. Es sind vollkommen abweichend gebaute Zellen, welche diese Neubildungen auch beim Embryo zusammensetzen, und es erhellt allein aus diesem Befund das Widersinnige, Geschwulstzellen und embryonale Zellen auf eine Stufe zu stellen. Mein Fall steht in der Mitte: hyperplastische Wucherungen der ebenfalls etwas veränderten, namentlich vergrößerten Zellen, nicht diffus über das ganze Gewebssystem verbreitet, mit umgrenzter tumorartiger Auftreibung des befallenen Organs.

Es sind also zwei ganz divergierende Entwicklungsrichtungen, die jeweils auch bei gleicher Angriffsweise von der Stammzelle ausgehen: das eine Mal bewirkt das schädigende Prinzip eine Abweichung in der exakten Durchführung der Architektur, also zum mindesten einen Schönheitsfehler, das andere Mal eine tiefgreifendere Abartung in der Zellstruktur selbst, wobei natürlich der normale Entwicklungsgang eo ipso durchbrochen werden muß. Es zeigen sich weiterhin grundlegende Unterschiede bei der Anwendung derselben Noxe dem erwachsenen Organismus gegenüber: bei ihm Entzündungserscheinungen mit Regene-

rationsstörungen, bedingt zum Teil durch Zellschädigung (Verlangsamung der Ulcusheilung), zum Teil durch abnorme Anregung des Proliferationsmechanismus (papillomatöse epitheliale Wucherungen); dort Entwicklungsstörungen.

Diese Experimente eröffnen uns die Aussicht, vielleicht auch einmal normale Zellkulturen durch physikalische oder chemische Einwirkung zu atypischen Wucherungen anzuregen, sie willkürlich zu Geschwulstzellen umzubilden, man könnte sagen, zu erziehen, deren abweichende Eigenschaften sich allerdings erst nach Übertragung auf den Organismus voll entfalten würden. Eine Geschwulsterzeugung *in vitro*! Aber selbst die Verwirklichung dieses Gedankens, die man noch vor kurzem als reinste Utopie betrachtet hätte, würde uns nicht die Lösung des Geschwulstproblems bringen, sondern uns nur einen weiteren Weg zeigen, auf dem Geschwülste entstehen könnten. Der feinere Mechanismus der Zellabartung bliebe uns auch da unverständlich oder höchstens hypothetisch vorstellbar.

IV. Schlufsbetrachtungen.

Ich komme zum Schluß und zum Schlußergebnis. Das eine steht jedenfalls fest: die Geschwulstfrage ist in letzter Linie ein Zellproblem, das aber nicht allein im Rahmen des ganzen Zellmilieus, sondern des gesamten Organismus, ja der ganzen Rasse betrachtet und nicht für sich abgehandelt werden darf. Dadurch gewinnen aber die Erkenntnismöglichkeiten und -notwendigkeiten einen Umfang, der zunächst schier unübersehbar erscheint. Fragen wir uns nach der Ursache der Tumorbildung, so häufen sich diese Schwierigkeiten und Überlegungen, da wir keine Einheit, sondern eine Vielheit von kausalen Bedingungen in Rechnung zu stellen haben. Es wird so jeweils das Geschwulstproblem zu einem Problem des einzelnen Falles, wobei sich wiederum zeigt, daß nicht nur die physiologischen, sondern auch die pathologischen Leistungen ein durchaus individualistisches Gepräge tragen. Das gleiche Moment, welches bei dem einen Organismus die Entwicklung einer Neubildung auslöst, läßt den anderen unberührt.

Im allgemeinen kann man sagen, daß die Geschwulstbildung ein sehr komplexer, durch ein abnormes Wachstum sich besonders auszeichnender Entwicklungsvorgang ist, der phasenweise unterbrochen werden kann und uns dadurch eine Vielheit von Geschwulsterscheinungen beschert, die als Einzelgebilde gar nicht verstanden, sondern nur im Zusammenhang mit den übrigen unserem begrifflichen Denken näher gebracht werden können. Er ist keineswegs mit den Mißbildungen auf eine Stufe zu stellen, sondern ist im Gegensatz zu diesen durch ganz atypische Zellstrukturen ausgezeichnet. Eine Verwandtschaft beider Prozesse wäre vielleicht insofern möglich, als auch bei den teratologischen

Wachstumsabweichungen leichtere Fehler in der Zellkonstitution eine Rolle spielen könnten. Dafür liegt aber bis jetzt kein Beleg vor, und man geht wohl nicht fehl, wenn man sich das gegenseitige Verhältnis so vorstellt, daß es sich bei beiden pathologischen Zuständen um Glieder von Entwicklungsreihen handelt, die divergierend von der normalen Zellorganisation als Zentrum auslaufen.

1. Die Entwicklung des malignen Tumors.

Die Ausbildung einer malignen Geschwulst erfolgt nicht plötzlich; sie kommt nicht wie ein Blitz aus heiterem Himmel, sondern wird allmählich vorbereitet und knüpft an eine gewisse, bereits in ganz bestimmter Weise veränderte Zellgruppe an. Diese Gewebsalteration wird vermittelt durch ganz heterogene Krankheitsprozesse. Einmal sind es gutartige Tumoren, die, sich an hyperplastische Wachstumsvorgänge anlehnend, durch schärfere Abgrenzung und Ausbildung besonderer Proliferationszentren (ASCHOFF) sich absondern (Keloide-Fibrome), mehr und mehr emanzipieren und nach Ablauf eines gewissen Zeitraumes in maligne Wuchsformen ausarten können; das andere Mal sind es weniger scharf modellierte Gewebsproduktionen, wie beispielsweise atypische Epithelwucherungen und auch adenomatöse Hyperplasien, die, auf chronisch-entzündlicher Basis entstanden, ebenfalls eine gewisse Selbständigkeit in dieser Form zu gewinnen vermögen (Polypen, Adenome) und in bösartige Neubildungen übergehen können; das dritte Mal sind es Gewebsnarben, aus denen sich später maligne Blastome entwickeln. Auch ausgeschaltete Keime, mißbildete Gewebsbezirke, die an sich zu dem Gesamtorganismus nur in loser Beziehung stehen und, nicht in Anspruch genommen für besondere funktionelle Leistungen, sich eine um so größere Vegetationskraft erhalten haben, können zum Ausgangspunkt atypischer Neubildungen werden, namentlich dann, wenn sie nicht ausdifferenziert waren. Es handelt sich also jeweils um die Schaffung einer besonderen Zellgruppe, falls sie nicht schon von Geburt an da war, die einen zur weiteren Geschwulstentwicklung fähigen Bezirk darstellt. Auch künstlich sind solche Vorstufen zu erzeugen (ASKANAZY, FIBIGER). Die Ausdehnung dieser Zellgruppe ist entscheidend für die Größe des bei der blastomatösen Abartung in Betracht kommenden Ausgangsmaterials. Ist dieser Bezirk, der sich übrigens auch aus einzelnen räumlich getrennten Herden zusammensetzen kann (plurizentrische Tumorgenese), erschöpft, so kann eine weitere Zunahme der Geschwulst nur noch durch Wachstum der eigenen Elemente erfolgen. Da aber die Progression in der Geschwulstbildung nicht an allen Stellen gleichen Schritt zu halten braucht, so ist es von vornherein klar, daß man besonders an den Randteilen junger Neubildungen mitunter Gelegenheit haben wird, einzelne weniger weit vorgerückte Stadien zu beobachten und damit auch die Entstehung gradatim zu verfolgen.

Der „präkarzinomatöse“ Zustand bleibt unter Umständen jahrzehntelang latent, bis sich im Organismus die geeigneten stofflichen Bedingungen (MARCHAND) zu einer weiteren Ausgestaltung der Geschwulstanlage einstellen. Diese können sowohl lokaler als auch allgemeiner Natur sein; sie bestehen zum Teil in Alterationen der chemischen Qualitäten von Säften und Geweben (FREUND und KAMINER), was gleichzeitig eine Minderung der immunisatorischen Schutzkräfte des Organismus bedeutet, oder in einer Verringerung der Intimität in den Gewebsskorrelationen, einem Nachlassen der Gewebsspannung und des Gewebswiderstandes, einer Unzulänglichkeit der offenbar fermentativen regulatorischen Wechselbeziehungen der Gewebe unter sich, also in Veränderungen, die das Altern des Organismus z. B. mit sich bringt, oder in einer Erhöhung der ebenfalls durch die physiologischen Abnutzungserscheinungen am Gefäßsystem einsetzenden Ernährungsschwierigkeiten z. B. für das an sich schon einen härteren Daseinskampf führende Narbenepithel usw. Natürlich spielen dabei vererbte besondere konstitutionelle Anlagen ebenfalls eine Rolle. Aber auch bei einem mehr unmittelbaren Anschluß der malignen Neubildung an eine schädigende Gewebseinwirkung bedarf es einer gewissen Zeit, ehe beispielsweise bei der radium-, röntgen-, anilinkranken Zelle die von der Norm immer mehr und mehr abweichende Entwicklung auch sichtbar zum Ausdruck kommt, wobei sich aber große individuelle Unterschiede bemerkbar machen (eigene Röntgenexperimente an Larven niederer Tiere). Auch diese so beeinflusste Zelle hält sich eine Zeitlang noch in einem gewissen Gleichgewicht, bis sie schließlich den erhöhten regenerativen Ansprüchen nicht mehr in der normalen Weise folgt, ähnlich wie wir es bei den Radiumlarven HERTWIG's sehen, wo auch die den Zellen von Haus aus mitgeteilte Vergiftung erst auf einer gewissen Differenzierungshöhe des am weitesten entwickelten Systems manifest wird, nachdem sich das Wachstum bis zu diesem Punkte in einer normalen Entwicklungsbahn bewegt hatte. Überhaupt beschleunigen oder bewirken erhöhte Ansprüche, die an eine zur Geschwulstbildung vorbereitete Zellgruppe gestellt werden, ebenfalls den Durchbruch des artlichen Gestaltungsplanes, den Ausbruch der Zellanarchie. Dasselbe gilt auch für die Fälle, wo durch dauernd geforderte Zellregeneration ohne Abschluß die Zelle sich so auf die proliferative Tätigkeit eingerichtet hat, daß sie durch das Zurücktreten ihrer sonstigen funktionellen Bestimmungen infolge der Unmöglichkeit einer eigenen weiteren Differenzierung zu einem mehr vegetativen Dasein gezwungen und nun durch die weiterhin sie treffenden Schädlichkeiten leichter aus der Bahn geworfen wird, so daß sie schließlich den Konnex mit den übrigen an sich schon sehr gelockerten regulatorischen Einflüssen verliert und unter Aufgabe der gemeinsamen Organisationstendenz ein Eigenleben beginnt. Von vornherein nehmen aber auch für diese Fälle besondere konstitutionelle Bedingungen oft einen breiten Raum ein⁴¹).

Den unmittelbaren Anlaß zur Entwicklung solcher den Geschwulstprozeß einleitenden Gewebswucherungen können die verschiedenartigsten Noxen bilden: mechanische, aktinische, thermische, toxische (in diesem Sinne auch parasitäre) Einwirkungen der mannigfachsten Art, an sich für die Geschwulstbildung ziemlich indifferente Schädlichkeiten, die nur fallweise eine ätiologische Bedeutung erlangen. Vielfach sind sie aber gar nicht nachweisbar, wodurch das Rätselhafte der Tumorentwicklung noch gesteigert wird. Das ist aber nicht gleichbedeutend mit einem Fehlen. Wenn wir bedenken, welch ungeheuren Einfluß die einmalige Radiumbestrahlung auf eine zur Kopulation gelangende Keimzelle hat, deren Folgen sich erst auf höheren Entwicklungsstufen äußern (HERTWIG), oder eine häufiger wiederholte Einwirkung auf den sich bildenden Organismus (eigene Beobachtung) auch für die Blastomgenese hat, so wird dadurch manches andere unserer Vorstellungskraft näher gerückt. Was wissen wir letzten Endes von alle den uns innerlich und äußerlich treffenden Energien und ihren Wirkungen? Abgesehen davon, daß wir stets neue entdecken, sehen wir die Effekte der uns bekannten nur in den markantesten Fällen, wo wir uns zeitlich auch noch den Zusammenhang konstruieren können.

Hier spricht dann weiterhin das Milieu zum ersten Mal ein gewichtiges Wort mit, das Milieu, welches sich aus so und so vielen verborgenen oder erkennbaren, disponierenden Momenten zusammensetzt, wobei auch die Rasseverschiedenheit offenbar eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt, wenn auch vieles davon auf das Konto der mit steigender Zivilisation sich rasch mehrenden Kulturschädigungen zu setzen ist.

2. Die chemische Umstimmung des Ausgangsgewebes als innere Ursache der Geschwulstbildung und der Malignität.

Aber selbst bei eingehendster Würdigung aller dieser die Geschwulstentwicklung begünstigenden und anregenden Faktoren drängt sich doch immer wieder die Frage auf, was ist in letzter Linie das Wesen der malignen Entartung der Zelle? Was ist der innerste Grund zu diesem schrankenlosen Wachstum ohne Plan und Ziel, zu diesem Wüten gegen den eigenen Vater und Ernährer und damit auch gegen sich selbst? Dieser Gedanke, der in den eben angestellten, so komplexen Überlegungen eher Komplikationen als Erklärungen sieht, der tief in dem menschlichen Bedürfnis wurzelt, die Vielheit der Erscheinungen auf eine einheitliche, alles bewegende, alles erregende Ursache zurückzuführen, dieser Gedanke ist es, welcher immer wieder dazu anspornt, nach einem belebten Agens zu suchen, das sich in die Zelle selbst einnistet und sie zu fortgesetzter Vermehrung zwingt unbekümmert um die Gesetze, denen zu gehorchen sie sonst gewöhnt ist. Andere Theorien haben auf den

als Reduktionsphänomene gedeuteten Abweichungen bei den Teilungen der Geschwulstzellen fußend eine Kopulation von somatischen Zellen [u. a. DOR, HALLION: *Théorie karyogamique*⁴²⁾], zum Teil sogar verschiedener geweblicher Herkunft [z. B. Leukocyten und Epithelzellen (AICHELE)] angenommen, um diese rätselhafte Proliferationsfähigkeit unserem Verständnis näher zu bringen. Es sind das alles Hypothesen, für die bislang kein Schatten eines Beweises vorliegt, die nur die Verlegenheit widerspiegeln, in die wir uns bei dem Versuch einer plausiblen Erklärung versetzt sehen. Es ist ja auch nicht die Erhöhung der Wucherungsfähigkeit allein, welche das Signum der Geschwulstmalignität ausmacht; denn in dem Falle wäre sicher bei dem mit höchster Proliferationsenergie ausgestatteten und zur Überproduktion neigenden mesodermalen Gewebe der Farbigen auch ein Überwiegen von malignen Bindegewebstumoren bei ihnen zu erwarten. Diese sind aber im Gegenteil enorm selten. Es ist vielmehr die fundamentale biologische Qualitätsänderung der Zellen selbst, welche nur in der Emanzipation von jeglichen regulierenden Einflüssen ihren sinnfälligsten Ausdruck findet. Dabei handelt es sich weniger um ein Aufgeben der spezifischen Gewebsrelationen, wenn auch diese so weitgehend gestört sein können, daß ein ganz regelloses Zellchaos resultiert, als vielmehr um eine Lösung der altruistischen Zellbeziehungen; denn auch, um ein rein äußerliches Beispiel zu gebrauchen, bei den anscheinend so vollendeten Organisationen der dentritischen Wuchsformen sehen wir, wie das Epithel die von ihm selbst erzwungene Gewebsverbindung nicht respektiert und die architektonisch hochstehenden Strukturen des Bindegewebes willkürlich durchbricht, dadurch gleichzeitig seinen malignen Charakter dokumentierend.

Für diese biologische Zellabartung, welche man ja schon früher auf Strukturabweichungen und Stoffwechselanomalien⁴³⁾ bezogen hat (MARCHANT u. A.), muß selbstredend ein stoffliches Äquivalent existieren, das nur in einer durchgreifenden Änderung des Trägers aller Lebensfunktionen, der protoplasmatischen Substanzen, bestehen kann. Diese sind entweder chemisch ganz anders konstituiert oder haben eine andere Gruppierung der Bausteine erfahren. Eine Alteration der lipoiden Zellhülle kann diesen Umwandlungen zweifellos Vorschub leisten (WACKER⁴⁴⁾). Wir müssen diese Wandlung im chemischen Charakter der Zellsubstanzen⁴⁵⁾ aus den allgemeinen, für alles biologische Geschehen gültigen Grundsätzen schließen; beweisen können wir es nicht. Dazu sind unsere Reaktionen viel zu wenig fein. Ein spezifisches Krebsweiß ist bisher nicht gefunden worden, gibt es wahrscheinlich auch nicht; denn es ist von vornherein anzunehmen, daß nicht nur Abstufungen, sondern auch ganz verschiedenartige Abweichungen in der chemischen Konstitution vorkommen, entsprechend den ungleichen Graden der Malignität, entsprechend der Mannigfaltigkeit in der Formentfaltung bei den malignen Tumoren selbst ein und derselben Zellart! Ebenso wenig wie wir eine ein-

heitliche Ursache haben, werden wir eine einheitliche chemische Abwandlung erwarten dürfen!

An sich ist der auch die mehr philosophischen Arbeiten RÜLF's beherrschende Gedanke, die Zellmalignität auf eine chemische Dekonstitution der Zellbausteine zurückzuführen, sicher sehr glücklich, da er uns wenigstens die Möglichkeit einer Vorstellung von dem Wesen des ganzen Entartungsprozesses gibt und am leichtesten die Angriffsweise des mehr und mehr bei der Tumorätiologie in den Vordergrund tretenden toxischen Prinzips (ganz allgemein gesagt) klar legt, mag es nun in einer abnormen Aufnahme chemisch differenter wachstumsanreizender Körper, oder in einer Einwirkung giftiger von Parasiten (z. B. Spiroptera) abgesonderter Sekrete oder toxischer, von fertigen Tumorzellen ausgeschiedener Produkte auf andere Körperzellen (Sarkomentwicklung im Stroma von Karzinomen z. B.), oder in einer wahrscheinlich ebenfalls die inneren Stoffwechselvorgänge, also in letzter Linie chemische Prozesse störenden Radium- bzw. Röntgenbestrahlung gegeben sein. Wir können uns auf diese Weise nicht nur die Verstärkung der Assimilationsfähigkeit wie auch eine später erfolgende Reduktion der malignen Eigenschaften durch äußere Einwirkungen (Radium) verständlich machen, sondern vor allem uns auch erklären, warum die Zelle nicht mehr auf die normalen regulierenden Prinzipien, die allem Anschein nach in ihren feineren Äußerungen weniger durch das Nervensystem als auf sekretorisch fermentativem Wege wirken, antwortet. Sie besitzt eben keine darauf ansprechenden Aufnahmeapparate mehr. Wir wissen durch die Untersuchungen ABDERHALDEN's, wie genau abgestimmt das ganze Organsystem, besonders das alle fermentativen Vorgänge vermittelnde Blutplasma ist und auf jede Änderung, auf jede Neuerscheinung sich in der promptesten Weise einstellt. Entstehen nun an irgendeinem Ort anders geartete Zellen und verliert späterhin unter irgendwelchen Umständen das Plasma die weitgehende Reaktionsfähigkeit, auch stark abweichend gebauten Zellen noch Hemmungen aufzuerlegen, so steht einer Desorganisation nichts mehr im Wege, dann kann die Zelle den fehlerhaften Trieben ihrer krankhaft umgestimmten Konstitution folgend ihren Kampf gegen den Organismus beginnen. Aber über den feineren Mechanismus dieser Zellentgleisung können wir nichts aussagen. Wir stehen da an den Grenzen unserer Erkenntnis. Sich darüber in Spekulationen zu verlieren, wäre ein müßiges Beginnen, da wir nicht einmal über den normalen Ablauf der Zellregulation orientiert, sondern nur auf Vermutungen angewiesen sind. Wie sollten wir uns da einen Einblick in die pathologischen Abartungen verschaffen können? Wir sehen die Folgen; von dem feinen Spiel und Widerspiel der Kräfte aber sehen wir nichts! Die chemischen Untersuchungen und Experimente, die an die fertige Karzinomzelle anknüpfen, geben uns über ihr Werden keine Auskunft und sind auf der anderen Seite zu grob, um einzelne Details in den Abweichungen erkennen zu lassen.

Wenn wir also auch weit davon entfernt sind, in den Kern des ganzen Problems einzudringen, so können wir uns mit der Annahme einer chemischen Dekonstitution der Zellbausteine eine ziemlich gut fundierte und auch die biologischen Reaktionen zwanglos erklärende Hypothese verschaffen mit der ausdrücklichen Einschränkung, daß diese chemische Umwandlung nicht als das von vornherein gegebene Primäre anzusehen ist, sondern wie der ganze auf ihr ruhende Begriff der Malignität eine sekundäre Erscheinung darstellt, die einer Vielheit von Ursachen ihre Entstehung verdankt. Die Zelle ist nicht von Haus aus chemisch abgeartet, wenn auch die Anlagen dazu da sein können. Aber diese müssen erst entwickelt werden, und das geschieht infolge eines Zelllebens unter abnormen Bedingungen. Durch die damit verbundenen Störungen der feineren Stoffwechselvorgänge, von deren Subtilität wir nur ganz unklare Begriffe haben, wird erst die Basis für die Ausbildung der chemischen Anaplasie geschaffen, deren Grad sehr variieren kann, die lange latent, ja überhaupt unbemerkt bleiben kann, wenn nicht besondere disponierende Faktoren schließlich eine sichtbare Äußerung veranlassen. In letzter Linie ist diese chemische Umstimmung des Zelleiweißes also eine pathologische Reaktionserscheinung auf von außen oder von innen angreifende reizende Agentien. Ich lege dabei weniger Gewicht auf einen eventuell anzunehmenden direkten wachstumsfördernden Einfluß, als vielmehr auf eine durch die länger dauernde Reizwirkung erzeugte Änderung im Zellenleben der betroffenen Gewebe, auf Stoffwechselanomalien und dadurch bedingte atypische Eiweißzusammensetzungen. Auf diese Weise wird der Reizeffekt uns auch verständlicher; es veranlaßt der Reiz z. B. nicht das Tiefenwachstum beim Karzinom, sondern den Umbau der Zelle, die dann weiterhin eben infolge dieser Umwandlung die normalen Beziehungen zu ihrer Umgebung aufgibt und einfach dahin wuchert, wohin der Ernährungstrieb sie zieht. Aber selbst eine an sich ganz unmögliche restlose Aufklärung der chemischen Abartung in der Eiweißkonstitution wird uns keine erschöpfende Antwort auf die Frage nach dem Zustandekommen und dem innersten Wesen der Zellentartung⁴⁶⁾ geben, da wir, wie ich schon vorher andeutete, über alle elektrolytischen Vorgänge, die dabei zweifellos eine bedeutsame Rolle spielen, absolut nichts wissen⁴⁷⁾.

Aus unseren Darlegungen ergibt sich für die Genese der Tumoren zwingend der Schluß, daß das Prinzipielle bei der Geschwulstbildung in die Tumorzelle selbst zu legen ist, daß alles auf ihre qualitative Abartung ankommt, während Veränderungen in der Umgebung nur eine untergeordnete Bedeutung einzuräumen ist. Die Malignität wäre weiterhin als ein von den normalen Lebensäußerungen der Zelle mehr oder weniger abweichender, in seiner Ausbildung jedenfalls sehr variierender Symptomenkomplex aufzufassen. Er ist auf eine durch die mannigfachsten

Ursachen auslösbare chemische Zelldekonstitution zu beziehen, deren verschiedene Grade und wechselnde Arten das bunte Formenbild vor allem in den Proliferationserscheinungen der bösartigen Neubildungen bedingen. Bei dieser Erklärung müssen wir uns aber stets bewußt bleiben, daß sie sich auf einem seinem Wesen nach uns größtenteils unbekannten Begriff aufbaut und daher vorläufig wenigstens nur als eine allerdings sehr anschauliche Hypothese zu werten ist.

Anmerkungen *).

¹⁾ MARCHAND definiert die Geschwülste als: Gewebsneubildungen mit fortschreitendem Wachstum und im allgemeinen mehr umschriebener Ausdehnung (im Gegensatz zu den mehr diffusen Hyperplasien), und erläutert dies noch näher durch den Zusatz, daß sie sich aus denselben Geweben aufbauen, wie der normale Organismus, jedoch mit mehr oder weniger starken Abweichungen von den normalen Formen, und daß durch das progressive Wachstum, welches auf eine besondere Eigenschaft des Geschwulstgewebes hindeutet, der Tumor ganz aus dem normalen Organisationsplan heraustritt. Durch diese eben genannten Qualitäten ist auch ein fundamentaler Unterschied den entzündlichen Wucherungen gegenüber gegeben.

Auch BENEKE hebt den autonomen Wachstumsexzeß als Unterscheidungsmerkmal gegen alle übrigen Wachstumsformen hervor.

BORST bezeichnet in dem Kapitel über die echten Geschwülste in dem Lehrbuch von ASCHOFF die Tumoren jetzt sehr kurz als: „Wachstumsexzesse von autonomem Charakter“, wobei er noch den degenerativen Typus und den Parasitismus als besondere Eigenschaften in der weiteren Erklärung betont. Mit Recht weist er an anderer Stelle den Deduktionen ALBRECHT's gegenüber darauf hin, daß das eigentliche Geschwulstproblem „kein Problem der Entwicklung, sondern ganz ausschließlich ein Problem des Wachstums ist“. (Ziegler's Beiträge Bd. 49 p. 646.) [Zu Seite 2.]

²⁾ Zit. nach MARCHAND, Verhdlg. der Deutschen pathol. Gesellsch. zu München 2. Tagung p. 76, Anmerk. 1. [Zu Seite 3.]

³⁾ Ergänzend sei hinzugefügt, daß nach KELLING auch Schweinefleisch noch als Ausgangsmaterial für die menschliche Krebsbildung besonders in Betracht kommt und für die Übertragung die Stiche fleischfressender Insekten! Ich habe vorher besonders betont, daß die Krebse des Verdauungstraktes aus Adenomen und Polypen in der größten Mehrzahl hervorgehen, nicht aus Geschwüren, wie KELLING anzunehmen scheint (vgl. Deutsche tierärztl. Wochenschr. Nr. 51/52 1913); an diesen Wucherungen sieht man auch morphologisch sehr deutlich die Umwandlung der Epithelien, was KELLING bestreitet. Ich verweise auf Fall 44 meiner monographischen Arbeit über die Entstehung dieser Neubildungen, bei dem man das sehr gut verfolgen kann, wo sogar bei der Umbildung der Becherzellen des Dickdarmpolypen in indiffe-

*) Die Stellen der Arbeit, auf die sich die Anmerkungen beziehen, sind durch die am Schluß der einzelnen Abschnitte in Klammern beigelegten Seitenzahlen bezeichnet.

rentes Zylinderepithel Granula auftreten, die in ihrem färberischen Verhalten denen der PANETH'schen Zellen des Dünndarmes ganz gleichen, eine für das Colon ganz exzeptionelle Beobachtung! Die weiteren Umformungen sind auf den Fig. 22 u. 23 ebenda sehr gut zu erkennen. Diese Serie der verschiedenen Umwandlungsstadien an einem Objekt bildet einen völlig zwingenden Beweis dafür, daß die Karzinomzelle aus dem vorhandenen Gewebe selbst entsteht. Davon gibt es keine Ausnahmen, woran auch außer KELLING nur noch einige phantasiereiche Theoretiker zweifeln, die beispielsweise das Karzinom aus eingedrungenen Epithelzellen eines artgleichen anderen Organismus hervorgehen lassen wollen. Ich habe die obigen Befunde nur deshalb angeführt, um auf die ganz irrthümlichen Prämissen der KELLING'schen Hypothese hinzuweisen, die im übrigen wohl von keinem Pathologen jemals ernst genommen worden ist. KELLING stützt sich jetzt beim Verfechten seiner Ansicht viel zu sehr auf serologische Reaktionen, die aber gar nicht den Anspruch auf Spezifität machen können (s. später) und auf seine zum Teil sehr komplizierten Versuche. So interessant deren Ergebnisse an und für sich auch sein mögen, so beweisen sie doch nichts für die Entstehung der Karzinome beim Menschen im Sinne der KELLING'schen Behauptungen. [Zu Seite 3.]

*) RIBBERT lehnt die Möglichkeit ab, daß in der Umgebung der Karzinome primäre Epithelumwandlungen vorkommen, da er von vornherein nicht daran glaubt. So will er in dem Fall 86 meiner Monographie (Über die Entstehung, das Wachstum und den Bau der Polypen, Adenome und Karzinome des Magendarmkanals, S. Hirzel, Leipzig 1908) den einwandfreien Befund einer isolierten krebsigen Umwandlung des Epithels in einer normalen Drüse, die oben mit einem größeren Krebskörper zusammenhängt, unten aber im Bereich einer manschettentförmigen Zone (nicht im Fundus, wie RIBBERT schreibt) wieder eine Strecke weit von Karzinomzellen ausgekleidet wird, so umdeuten, daß das Krebssepithel von oben herunter gewandert sei und sich hier angesiedelt habe (vgl. RIBBERT, Das Karzinom des Menschen p. 283). Wollte man dies annehmen, so wäre es doch sehr merkwürdig, daß das Epithel nicht bis zum Fundus vorgedrungen, sondern auf halbem Wege stehen geblieben ist und oben einen solchen langen Abschnitt frei gelassen hat. Denn hier besteht in der Fortsetzung der Serie kein Zusammenhang; das hat nicht nur Herr Geheimrat MARCHAND, sondern auch Herr Geheimrat ASCHOFF, der auf der Kieler Tagung der Pathol. Gesellsch. 1908 die Präparate sehr genau durchgeprüft hat, bestätigt. Im übrigen verweise ich auf ihre Abbildungen in den Verhandlungen der Gesellschaft. Selbstredend habe ich mir damals die gleichen Einwürfe gemacht (s. p. 108 u. 109 meiner Monographie) und widerlegt. Der von RIBBERT herangezogene Vergleich mit dem Pagetkarzinom paßt nicht recht auf diese Fälle, da es sich bei ihnen ja nur um ein einschichtiges Zylinderepithel handelt, nicht, wie bei der Epidermis, um dicke Zellager mit einem Lymphspaltensystem in der Tiefe, welches die Karzinomzellen als Bahn bei ihrem Vordringen benutzen. Die Bedingungen sind da doch recht verschieden.

Auch bei einem anderen Befunde, der denselben Fall noch auszeichnete, hat RIBBERT (vgl. Das Wesen der Krankheit, p. 65) meine Auslegungen mißverstanden. Ich habe nie behauptet, daß die am Rande des Karzinoms zwischen normalen Drüsen isoliert auftretenden Krebskörper im Gegensatz zu den mit ihnen zusammenhängenden submucösen Krebskörpern aus dem Grunde älter seien, weil sie Sprossen getrieben haben, sondern es kam mir darauf an, daß diese Sprossen alle nach abwärts gerichtet waren. Dies Verhalten würde sich bei dem Versuch einer Deutung im Sinne RIBBERT's nur so erklären

lassen, daß eine Umkehrung der Wachstumsrichtung in der Schleimhaut eingetreten wäre, daß die nach RIBBERT aus der Submucosa nach oben wachsenden Krebskörper innerhalb der Mucosa nach unten gerichtete Ausläufer trieben. Eine solche Beobachtung habe ich niemals bei sicheren sekundären Einbrüchen aus der Submucosa in die Mucosa gefunden; ein Vergleich mit den auch darüber der oben erwähnten Arbeit beigegebenen Abbildungen zeigt das besser als jede Beschreibung. Ich folgerte also nicht aus der Tatsache des Vorhandenseins von Sprossen überhaupt, sondern aus der Art ihrer Wachstumsrichtung, daß die Krebskörper im Bereiche der Schleimhaut an Ort und Stelle entstanden seien, jedenfalls nicht aus einem Einwachsen von der Submucosa herrühren könnten. Die Frage, ob die submucösen Krebszüge jünger oder älter sind, ob sie die direkte Fortsetzung der in der Schleimhaut entstandenen Karzinomgebilde darstellen oder, von anderer Stelle vorgewuchert, sich mit ihren Ausläufern sekundär vereinigt haben, ist von untergeordneter Bedeutung. Im übrigen stütze ich meine Auffassung gar nicht so sehr auf diese eine Beobachtung; ich habe sie nur besonders hervorgehoben, weil sie mir am besten die Forderungen RIBBERT's und seiner Schüler zu erfüllen schien. In der gleichen Arbeit habe ich noch eine ganze Reihe umschriebener primärer karzinomatöser Epithelumwandlungen angeführt, z. B. beim Fall 88.

Ich will hier die ganze Streitfrage nicht noch einmal aufrollen, möchte aber noch besonders auf einen Fall hinweisen, den B. FISCHER, ein überzeugter Anhänger der RIBBERT'schen Theorie, veröffentlicht hat, und der ganz ähnlich liegt. Es handelt sich um ein Angioendotheliom der Leber mit multiplen disseminierten blastomatösen Wucherungen des Endothels, über die B. FISCHER auf der Kölner Tagung der Deutschen Naturforscher und Ärzte 1908 bei der Demonstration bemerkte, daß auch RIBBERT hier eine lokale Umbildung der Endothelien in Tumorzellen zugegeben habe. Sehr interessant ist nun die Erklärung, welche B. FISCHER gibt, um seinen Fall in die RIBBERT'sche Theorie einzupassen. An dem Tatbestand einer isolierten Umwandlung ohne irgendeine Lösung oder Lockerung des normalen Zellverbandes war nicht zu rütteln. Da nun aber gleichzeitig in der Leber Inseln von Blutbildungszellen vorkamen, die FISCHER aus den Kapillarendothelien selbst hervorgehen läßt, so schließt er auf eine embryonale Verbildung dieser Zellen von Haus aus. Nun kommen aber einmal, wie auch FISCHER selbst angibt, bei anämischen Kindern unter normalen Verhältnissen ebenfalls solche Blutbildungsherde in der Leber vor, so daß man doch nicht ohne weiteres aus ihrem Auftreten eine Abnormität der Endothelzellen folgern darf, ganz abgesehen davon, daß einer genetischen Ableitung der Blutbildungszellen aus dem fertigen Endothel mancherlei Bedenken entgegen stehen. Wie sich im übrigen das hämatopoetische System in dem Falle FISCHER's verhielt, konnte er nachträglich nicht mehr eruieren. Wenn aber FISCHER weiterhin den LÖHLEIN'schen Fall als Anfangsstadium des von ihm beschriebenen Krankheitsbildes der Leber umdeuten will, so macht er damit zugleich die Annahme, daß schwere Schädigungen, welche am Leberparenchym ausgedehnte Nekrosen zur Folge hatten, der Veränderung vorangingen und natürlich auch auf das Kapillarendothel eingewirkt haben, was wieder regeneratorsche Proliferationsvorgänge nach sich gezogen haben muß. Es scheint mir also weniger die ganze Leber von vornherein als „primärer Bezirk“ zur Blastomentwicklung destiniert gewesen, als vielmehr durch eine schwere Allgemeinschädigung zur Geschwulstbildung angeregt worden zu sein. Die oben vorgetragenen Gründe FISCHER's scheinen mir nicht zwingend für die Annahme einer embryonalen Verbildung des Kapillarendothels, dessen Potenz zur Regeneration vielleicht über das

gewöhnliche Maß etwas hinausging. Ob man diese Steigerung aber als einen Fehler in der Anlage zu bezeichnen hat, ist mir doch etwas fraglich. Jedenfalls hat das Endothel vorher seine Aufgabe gut erfüllt und vor allem die normale Entwicklung der Leber nicht beeinträchtigt. Es erhebt sich aber bei der Erwägung einer embryonalen Verbildung organisch eingefügter Zellen immer wieder die nicht zu beantwortende Frage, warum nicht schon vorher in der Wachstums- und Entwicklungsperiode die Entgleisung erfolgte, wo doch dazu die beste Gelegenheit gegeben war.

Um nochmals auf die Karzinomgenese zurückzukommen, möchte ich besonders betonen, daß auch ich nicht annehme, daß ganz gesundes Epithel plötzlich unter irgendeiner Reizwirkung in Karzinomepithel übergeht, sondern daß der ganze Bezirk vorher durch irgendwelche die Zellen treffenden Noxen umgestimmt wird, wie ich das in dem Schlußkapitel dieser Schrift genauer dargelegt habe. Warum soll da an einigen Stellen unter besonderen Umständen nicht einmal die Epithelumwandlung etwas nachhinken? Man könnte das eine zeitlich auseinandergezogene plurizentrische Karzinomentstehung nennen. Das kommt zweifellos vor! Auch ohne subepitheliale Bindegewebswucherung! Als Beispiel dafür mag besonders der Fall 36 in meiner vorerwähnten Arbeit angeführt werden. Ich verkenne durchaus nicht die Verdienste RIBBERT's um die Aufklärung der Wachstumsvorgänge. Aber ich kann ihm nicht folgen bei seiner Entstehungstheorie. Warum soll es denn so ganz unmöglich sein, daß die von RIBBERT selbst zugestandene sekundäre Qualitätsänderung des Epithels nicht auch primär ohne die Verlagerung in die Tiefe einträte? An Ort und Stelle! Wo doch abnorme epitheliale Sekretionsprodukte nach RIBBERT die subepitheliale Bindegewebsentzündung auslösen sollen! Damit ist ja eigentlich schon der erste Anstoß zu dem ganzen karzinomatösen Entwicklungsvorgang in das Epithel verlegt! Wenn es denn schon einmal abnorm agiert, warum soll es dann nicht auch von sich aus in die Tiefe wachsen können? Denn wenn es später diese Fähigkeit gewinnt, so spricht das genau so allen phylogenetischen Gesetzen, auf die sich RIBBERT beruft, Hohn, als wenn es gleich im Anfang diese Eigenschaft erwürbe. Und wie verhält es sich mit der Destruktivität der Tumorzellen in den Metastasen? Wo ist da ein physiologisches oder phylogenetisches Analogon? In diesen Gesetzwidrigkeiten liegt gerade das Charakteristische dieses speziellen pathologischen Vorganges der Geschwulstbildung. [Zu Seite 5.]

⁵⁾ MARCHAND hebt mit Recht hervor, daß auch der ständige Wechsel der Epidermis mit der von einigen Autoren gemachten Angabe, daß hier bestimmte Zellgruppen von der ersten Anlage her zur Bildung späterer Krebsherde quasi prädestiniert seien, nicht vereinbar wäre. [Zu Seite 6.]

⁶⁾ Vgl. Anmerk. Nr. 19. [Zu Seite 7.]

⁷⁾ Für das Genitalsystem liegen darüber erschöpfende neuere Untersuchungen von R. MEYER vor. [Zu Seite 7.]

⁸⁾ Theoretisch ist die Idee ABDERHALDEN's sehr einleuchtend; in praxi haben sich aber in letzter Zeit bei größeren Versuchsreihen z. B. mit denselben Dialysierhülsen und verschiedenen Substraten häufiger Fehldiagnosen ergeben; diese sind aber allem Anschein nach weniger der Theorie, als der Unzulänglichkeit des Materials zur Last zu legen (WERNER und v. WINWARTER). Jedenfalls ist bei der Bewertung der durch das Dialysierverfahren gewonnenen Resultate zunächst noch Vorsicht geboten, da einzelne Autoren auch über Abbau von Placentareiweiß z. B. durch Serum Karzinomkranker berichten, wobei aber wohl Schlauchfehler die größte Rolle spielen werden. Deshalb fordern ÖLLER und STEPHAN, die nach einer privaten Mitteilung eben-

falls einen Abbau von Placentareiweiß durch Krebsserum beobachteten, mit Recht eine beträchtliche Erweiterung des ganzen Versuchsapparates durch gleichzeitige Prüfungen mit Seren bekannter Fälle. Die klinische Verwertbarkeit wird dadurch allerdings beträchtlich eingeschränkt. Jetzt schon ein definitives Urteil über die diagnostische Bedeutung der nach ABDERHALDEN's Angaben in seinem Institut durchaus zuverlässige Ergebnisse liefernden Methode zu fällen, wäre verfrüht, da mit ihrer weiteren Ausfeilung und einer intensiveren Einarbeitung wohl noch manche Fehlerquelle ausgeschaltet werden kann, tadellose Dialysierhülsen vorausgesetzt. [Zu Seite 8.]

⁹⁾ Der Ausdruck „Anaplasie“ hat sich allgemein eingebürgert, nachdem ihm von seinem Autor eine umfassendere Bedeutung als ursprünglich gegeben worden ist. Um das „Minderwertige“ in den blastomatösen Wucherungen, den sich in ihnen widerspiegelnden „Niedergang des Zellenlebens“ besser zu kennzeichnen, hat BENEKE für diesen Namen die Bezeichnung „Kataplasie“ vorgeschlagen. [Zu Seite 9.]

¹⁰⁾ NOMIKO hat in Bestätigung der HEIBERG'schen Befunde unter BORST festgestellt, daß sehr viele Karzinomzellen eine deutliche Kernvergrößerung, manchmal fast um das Doppelte, dem normalen Gewebe gegenüber aufweisen. Im Tumor selbst sind die Schwankungen viel größer als bei jedem anderen Epithelwachstum, was BORST als das Resultat einer tiefgreifenden Störung des Zell- bzw. Kernstoffwechsels deutet (Ziegler's Beiträge Bd. 49 p. 642). [Zu Seite 9.]

¹¹⁾ Nach Abschluß dieses Manuskriptes erschien eine Abhandlung BOVERI's mit einer neuen Kerntheorie über die Entstehung der Geschwülste. Im Anschluß an Beobachtungen von ungleichmäßigen Teilungen, besonders von Triastern und Tetrastern bei doppeltbefruchteten Echinideneiern und in Blastomeren bei Störungen ihrer Entwicklung, kommt BOVERI auf den Gedanken, daß auf diese Weise sehr wohl ungleiche Chromosomenverteilungen entstehen könnten, die einen irreparablen Defekt für alle später aus dem betreffenden Tochterkern hervorgehenden Kerne nach sich ziehen müßten, die Spezifität und stoffliche Strukturverschiedenheiten nicht nur der einzelnen Chromosomen, sondern auch ihrer einzelnen Teilstücke vorausgesetzt. Dies letztere leitet er unter anderem aus der sich hierbei vielfach ergebenden weiteren Lebensunfähigkeit und aus den sehr differenten Entwicklungsformen ab, die nach diesen Versuchen entstehen. Bei dieser Qualitätsdifferenz könnte man auch erwägen, ob etwa besondere teilungshemmende oder auch teilungsfördernde Chromosomen existierten; aus einem permanenten Übergewicht beispielsweise der letzteren wäre vielleicht schon die unbegrenzte Wucherungsfähigkeit der malignen Geschwulstzelle zu erklären. Im allgemeinen aber erscheint BOVERI diese Annahme weniger wahrscheinlich als die, daß Störungen im Gleichgewicht des Chromosomenkomplexes Teilung auslösen, und diese würden ja auch schon in einem abnormen Mengenverhältnis der Chromosomen gegeben sein. Die Theorie ist also jedenfalls sehr anpassungsfähig. BOVERI denkt sich ihre Anwendung auf die Geschwulstlehre so, daß unter besonderen Umständen (entzündliche, chemisch-toxische Schädigungen usw., Störungen der Kernplasmarelation usw.) unregelmäßige Mitosen auftreten, durch die verschiedene Chromosomenkombinationen entstehen, von denen eine zufällig derart ist, daß sie alle Eigenschaften einer malignen Tumorzelle in sich vereint. Dieses ist die „Urzelle“ der Geschwulst; die Theorie ist unicellulär. Das ist ihr schwacher Punkt; denn die Entwicklung der Tumoren erfolgt nicht immer unizentrisch, sondern oft multizentrisch an mehreren Stellen eines in bestimmter Weise präparierten Bezirkes.

Soll man für diesen Zeitpunkt etwa die Annahme einer Häufung dieser abnormen Chromosomenverbindung machen? Dies lehnt BOVERI selbst ab. Für die diffuse Karzinose will er einen abnormen Zustand des Protoplasmas, welcher auf bestimmte Chromosomen wirke, verantwortlich machen in Analogie mit den Erfahrungen bei Seeigelbastarden. Im übrigen hat er, obwohl er als Zoologe sich nie mit der praktischen Erforschung der Tumoren beschäftigt hat, sich doch in sehr gründlicher Weise mit den einzelnen Fragen auseinander gesetzt und seine Hypothese bis in alle Details ausgearbeitet. Eine interessante Konsequenz ist z. B. die, daß die im Geschwulstgewebe selbst erscheinenden atypischen Mitosen eher als Heilfaktor denn als das Zeichen einer erhöhten Wuchsenenergie zu deuten seien, weil eine abermalige Schwächung des so fein differenzierten Chromatinbestandes den Untergang der Zelle herbeiführen müßte. Das eigentliche Geschwulstwachstum ist von BOVERI's Standpunkt aus nur auf dem Wege der zweiteiligen regulären Mitose möglich; die Verderblichkeit der einen atypischen Ausgangsmitose im gesunden Gewebe steht in einem direkten Gegensatz zu der Wertigkeit ähnlicher abnormer Teilungsvorgänge im Geschwulstgewebe selbst, so paradox dies auch auf den ersten Blick erscheint. Auf der anderen Seite will er aber doch die Spaltung transplantabler Tiertumoren in abweichend gebaute Tochterstämme beispielsweise vornehmlich durch eine abermalige atypische Mitosenbildung erklären. Übrigens steht seine eingangs aufgestellte Behauptung, daß aus gutartigen Tumoren keine bösartigen hervorgehen, mit den tatsächlichen Befunden nicht in Einklang. Eine Wandlungsfähigkeit der Zellen, wie ich sie z. B. beschrieben habe (vgl. Anmerkung 3), paßt allerdings gar nicht in seinen Gedankengang.

So geistreich die ganze Theorie auch durchgeführt ist, so ist sie doch nur denkbar, nie beweisbar. Das ist ihr zweiter Fehler. Und noch eine Frage: Warum schließen sich an chronische Entzündungsprozesse mit stärkerer Gewebsproliferation nicht häufiger entsprechende Geschwulstbildungen an? BOVERI sagt allerdings selbst in einem anderen Zusammenhang, daß vielleicht von Hunderttausenden anormaler Mitosen nur eine die Kombination liefert, welche die Zelle lebensfähig erhält und in bestimmter Weise abnorm macht. Alle anderen gehen zugrunde, wie die Experimente an den Seeigeleiern zeigen. Daher auch die Forderung der unicellulären Genese, die, wie schon erwähnt, mit unseren Beobachtungen nicht zu vereinen ist. Deswegen ist die ganze Theorie nicht annehmbar, so bestechend einfach sie auch klingt. [Zu Seite 10.]

¹²⁾ Die gelegentlich immer wieder auftauchende Annahme, daß auch von normalen Schilddrüsen Knochenmetastasen ausgehen könnten, leitet sich von solchen Fällen ab, bei denen klinisch ein Primärtumor nicht festzustellen war; sie ist natürlich nicht aufrecht zu erhalten. Einen solchen nach dieser Richtung leicht irreführenden Fall hat RIEDEL seinerzeit mitgeteilt; sowohl bei der Resektion eines halben Unterkiefers wegen metastatischen Schilddrüsentumors, als auch bei dem 10 Jahre später auftretenden Rezidiv wurde keinerlei strumöse Veränderung an der Schilddrüse gefunden. Wie vorsichtig man bei der Beurteilung solcher Befunde sein muß, zeigt ein Fall, den DE CRIGNI unter der Leitung von KRETZ beschrieben hat, wo ebenfalls intra vitam an der Schilddrüse nichts festzustellen war, bei der Sektion aber ein nußgroßer adenomatöser Knoten mitten im linken und ein erbsengroßer, aus ganz schmalen Zellzügen zusammengesetzter Knoten im rechten Lappen gefunden wurde. Solch kleine Einlagerungen entgehen natürlich der Palpation. Ob der letzterwähnte kleine Knoten wirklich als das primäre Karzinom an-

zusprechen ist, wie das DE CRIGNI tut, möchte ich bei dem Mangel des Nachweises von Gefäßeinbrüchen und der histologischen Ähnlichkeit der Metastase mit dem anderen nicht so bestimmt behaupten. Zur besseren Beleuchtung dieser Verhältnisse sei auf eine unter MARCHAND hergestellte Dissertation METZNER's aufmerksam gemacht. Sie behandelt einen Fall, in welchem ein taubeneigroßer Strumaknoten vorhanden war, der allerdings klinisch auch erst nach der Operation einer Geschwulst der Schädeldecke von schilddrüsenartiger Struktur bemerkt wurde. Histologisch bestand er sowohl aus rein adenomatösen Partien, als auch aus schmalen drüsenartigen, aber kolloidfreien Schläuchen. Hier konnte nun sehr deutlich ein Einbruch in die Venen aufgezeigt werden; sowohl in den Geschwulstthromben, als in den bei der Sektion später gefundenen multiplen Knochenherden wiederholte sich der drüsige Bau des Primärtumors in der gleichen Weise. Während einer halbjährigen Beobachtungszeit nach der eben erwähnten Operation war dieser Schilddrüsenknoten absolut nicht gewachsen; stellenweise war seine Kapsel sogar verkalkt. Höchst auffallend war auch die Heilung der in dieser Zwischenzeit mehrfach eingetretenen Spontanfrakturen, obwohl auch im neugebildeten Knochen, wie die spätere mikroskopische Untersuchung ergab, Geschwulstherde entstanden waren. Es ist klar, daß auch bei rein adenomatösen Kropfbildungen, sobald sie Metastasen setzen, von einer gutartigen Struma im eigentlichen Sinn nicht mehr gut die Rede sein kann, wie BONTSCH-OSMOLOWSKIJ unter KRASKE behauptet hat. Eine Abweichung ist sicher da, wenn auch nicht morphologisch, so doch biologisch. Es zeigen diese Fälle wieder, wie verwaschen die Grenze zwischen gutartig und bösartig sein kann. Ähnlichen Schwierigkeiten begegnen wir ja auch bei den Chondromen, die nicht so selten in die Venen einwachsen und dadurch Embolien und Metastasenbildungen in den Lungen hervorrufen können. [Zu Seite 10.]

¹³⁾ BEITZKE, der in einem Bericht über die Biologie der Nebennierensysteme ebenfalls NEUSSER's Fälle anführt, legt auf diese Unterschiede kein Gewicht, da er gewissen Mark- und Rindentumoren die Bezeichnung „Karzinome“ zuerkennt, weil sie aus Zellen entstanden seien, die genetisch von ektodermalen Elementen bzw. dem Coelomepithel abzuleiten wären. Dieser Schluß ist jedoch nicht richtig; denn sonst müßten wir ja auch die Gliome beispielsweise zu den epithelialen Geschwülsten rechnen. Wir dürfen bei der Einteilung der Blastome nicht nur auf die entwicklungsgeschichtliche Ableitung der Ausgangsgewebe Rücksicht nehmen (dann wären in letzter Linie alle Tumoren Epitheliome), sondern müssen auch die Struktur und Funktion der fertig differenzierten Gewebe in Betracht ziehen. Auch der *Musc. sphincter iridis* stammt vom Ektoderm! [Zu Seite 11.]

¹⁴⁾ Heilungen eines Uteruskarzinomes, wie sie von HESS, von v. HANSEMANN und von PRYM nach Kurettement mitgeteilt wurden und von den beiden letztgenannten Autoren durch genaue Untersuchungen des exstirpierten Uterus verifiziert werden konnten, sind als künstliche Beseitigung, die zufälligerweise offenbar unter besonders günstigen Umständen schon durch die intensive Auskratzung oberflächlicher Geschwulstbildungen vollkommen gelang, anzusprechen (v. HANSEMANN, PRYM). Bei dem Plattenepithelkarzinom des Corpus uteri in dem von v. HANSEMANN veröffentlichten Falle (17 jähriges Mädchen) ist ein Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose wohl ausgeschlossen. Ob sie in den beiden anderen als Adenokarzinome gedeuteten Fällen aber ebenso gesichert ist, davon kann man sich leider bei dem Mangel genauerer histologischer Beschreibungen oder Abbildungen nicht selbst überzeugen, was doch bei der prinzipiellen Bedeutung dieser Befunde sehr wünschenswert

gewesen wäre, zumal bei der gleichzeitigen Anwesenheit eines Myoms (PRYM) die adenomatös-hyperplastischen Wucherungen oft hohe Grade erreichen. Die von HESS angewandte Bezeichnung Spontanheilung hat keine Berechtigung, da eine operativ angegriffene Neubildung nicht „spontan“ heilt, selbst wenn man die Annahme macht, daß durch die Operation nicht gleich alles radikal entfernt wurde und die Reste in der Folgezeit sich zurückbildeten. [Zu Seite 15.]

¹⁵⁾ Auch KELLING will bei seinen Experimenten beobachtet haben, daß sich der Charakter in chondromartigen Wucherungen aus Hühnerembryonenbrei, deren Zellen bei ihrer Entwicklung für die Transplantation auf Tauben besonders vorbereitet waren, änderte, wenn der Taube die Milz exstirpiert wurde: Die angeblich entstehenden Knorpelbildungen sollten weich bleiben sowie schneller und infiltrierend in die Leber hineinwachsen bei einer Impfung zwischen Leber und Magen. (Deutsche tierärztl. Wochenschr. Nr. 51 u. 52 1913.) Das sind so auffallende Angaben, der Übergang der nach KELLING's Behauptung bei seinen Versuchen auftretenden chondromatösen Gebilde in die maligne Wuchsform allein durch den Ausfall der Milzfunktion wäre ein solches Unikum, daß man ohne detaillierte histologische Belege und Abbildungen diese Darstellung nicht einfach akzeptieren kann. [Zu Seite 16.]

¹⁶⁾ Nach den Untersuchungen GAMBAROFF's wäre die Existenz solcher Fermente bei Tumorfällen durch die Dialysiermethode fast ausnahmslos nachzuweisen, da er nur 2 % Fehldiagnosen hatte. Auch EPSTEIN verteidigt warm die Vorzüge dieses Verfahrens; bei seinen Fällen (37 Krebskranke und 47 Nichtkarzinomatöse) ergab sich niemals ein Fehler in dem Sinne, daß z. B. Karzinomserum Placentareiweiß abbaute oder ein Gravidaserum Karzinomgewebe. Doch bedienten sich diese Forscher noch einer gänzlich unzulänglichen Methode. Andere Untersucher hatten später weniger günstige Resultate. JONAS, der nach der verschärften Vorschrift ABDERHALDEN's arbeitete, fand nur in 5 von 7 Fällen einen Abbau von Karzinomgewebe durch Krebsserum; andererseits aber auch zweimal einen Abbau von Krebsgewebe durch Schwangerenserum. Allerdings kann man bei klinischen Fällen nie wissen, ob etwa verborgene Erkrankungen dahinter stecken! HALPERN machte sehr viel schlechtere Erfahrungen; es baute Krebsserum Karzinomgewebe nur etwa in 30 % der Fälle ab. Auch bei den von HALPERN in ABDERHALDEN's Institut an mitgebrachten Seris vorgenommenen Reaktionen waren die Resultate nicht anders. ÖLLER und STEPHAN haben mit ihrer inzwischen publizierten erweiterten Methode diese Frage ebenfalls in großem Umfange geprüft. Nach ihren mir freundlichst vor der Publikation zur Verfügung gestellten Resultaten ist der strenge Spezifitätsgedanke, der sich aus den ABDERHALDEN'schen Versuchen anfangs zu ergeben schien, nicht aufrecht zu erhalten, wenigstens nicht in dem Sinne, daß z. B. das Serum eines Falles von Zylinderzellkarzinom auch nur dieses Karzinomsubstrat abbaute. Sie haben zur Kontrolle normales Hautepithel und Zylinderepithel benutzt, welches leicht ganz rein ohne Bindegewebe, ohne Blutbeimischung gewonnen werden kann. Dabei zeigte sich, daß auch diese Stammepithelien durch entsprechendes Krebsserum häufig mit abgebaut wurden (ähnlich wie nicht selten auch das epithelreiche Placentargewebe). Ob gewisse Schwankungen in der Stärke des Ausfalls der Reaktion an den verschiedenen Geweben (Karzinom- bzw. Normalepithel) jeweils auf die verschiedene Krebsart des betreffenden Patienten zu beziehen sind, war noch nicht zu entscheiden. Alles in allem kommen ÖLLER und STEPHAN zu dem Schluß, daß bei Karzinomkranken zwar ziemlich regelmäßig ein auf Abbau von Krebsgewebe eingestelltes Ferment existiert, daß

aber das gleiche (oder ein ähnliches?) Ferment absolut reines homologes Normalepithel in etwa gleichem oder höherem Prozentsatz der Fälle angreift. Durch die Verwendung mehrerer Antigene (verschiedene Karzinomsubstrate) wurden von ihnen im ganzen klinisch ziemlich gut verwertbare, mitunter sogar überraschende Resultate erzielt. Bei Sarkomserum konnte in der geringen Zahl der bislang untersuchten Fälle niemals ein Abbau von Epithelzellen wohl aber von Karzinomgewebe (fast bis zu 50 %) konstatiert werden.

Soweit man es bis jetzt übersehen kann, muß man demnach annehmen, daß in einem gewissen Prozentsatz der Fälle durch die Dialysiermethode im Blute von Tumorkranken „Abwehrfermente“ nicht darzustellen sind (wobei von vornherein schwer kachektische Individuen ausscheiden, da ihr Organismus zur Produktion von Fermenten überhaupt nicht mehr fähig ist), daß weiterhin die bei den verschiedenen Geschwulstprozessen vielfach auftretenden Fermente nicht spezifisch auf das Organgewebe, als vielmehr auf die ganze Gewebsart eingestellt sind, daß also Serum eines Falles von Zylinderepithelkarzinom auch normales Epithel angreift (Gruppencharakter der Fermente), und daß weiterhin Fermente vorkommen, die von dem jeweils zerstörten Organ abzuleiten sind. So beobachteten ÖLLER und STEPHAN in einem Falle von Uteruskrebs keinen Abbau des entsprechenden Karzinomsubstrats, wohl aber von normaler Uterusmuskulatur. Ein Fall von Zylinderepithelkarzinom kann unter analogen Umständen auch Plattenepithel angreifendes Serum liefern. Da im Karzinom auch Bindegewebe enthalten ist, erklärt sich der vorher erwähnte Angriff des Sarkomserum, das reines Hautepithel hingegen nicht verdaut. Diese Abweichungen liegen an der „Unreinheit“ der Substanzen. ABDERHALDEN machte selbst in seiner Erwiderung auf die Arbeit von ÖLLER und STEPHAN auf diese Fehlerquelle abermals aufmerksam (Sera von Magenulcusfällen bauten beispielsweise Magenkarzinom, das noch normale Schleimhaut enthielt, ebenfalls ab). Es sind also anscheinend letzten Endes Fermentreaktionen auf das jeweils zerstörte Gewebe oder die den ulzerierten Tumor liefernde Gewebsart, was meine eingangs erwähnte Ansicht, daß das resorbierte Zerfallsmaterial der Geschwulst die Fermentbildung auslöste, bestätigen würde. Daß es einmal gelingen möge, noch genauere Nuancierungen in der Methodik herauszuarbeiten, um eindeutige, die Grundkrankheit anzeigende Einzelwirkungen aus diesen Fermentgemischen zu erhalten, ist ein Wunsch, dessen Verwirklichung eine der segensreichsten Kulturtaten sein würde. [Zu Seite 17.]

¹⁷⁾ Als analoges Beispiel führt FREUND eine andere Reaktion an, nämlich die Trypsinwirkung auf natives Serum. Dieses ist gegen Trypsin sehr unempfindlich. Bei der Einwirkung auf die einzelnen Eiweißkomponenten zeigt „die Albuminfraktion den stärksten Schutz gegen Verdauung, die Pseudoglobulinfraktion geringeren und die Euglobulinfraktion den geringsten Schutz; läßt man aber auf die gekochte Fraktion das Trypsin wirken, dann erhält man das gerade entgegengesetzte Bild“. [Zu Seite 17.]

¹⁸⁾ E. MÜLLER hat dagegen behauptet, daß Karzinom- und Sarkomgewebe sich nur dann heterolytisch verhielten, wenn sie entzündlich verändert wären, und erklärt diese Erscheinung daher für eine Leukocytenwirkung. Dasselbe soll auch für die Erhöhung der Autolyse gelten. In der gleichen Richtung haben sich HESS und SAXL geäußert. Auf fermentative Einschmelzung der Krebsmassen durch eingewanderte Leukocyten führt E. MÜLLER auch die erfolgreiche therapeutische Beeinflussung eines Tumors durch Injektion von artfremdem Blutserum (BIER-Schweineserum) oder durch Radium- und Röntgenstrahlen zurück. Auf der anderen Seite soll das proteolytische Leukocytenferment durch Aufnahme in die Blutbahn dem Organismus schaden und Fieber verursachen. [Zu Seite 18.]

¹⁹⁾ Vgl. p. 153 meiner vorher (Anm. 4) erwähnten Monographie. Auch R. MEYER, welcher im übrigen mehr zur COHNHEIM'schen Theorie neigt, glaubt, daß die normalen Indifferenzonen zur Tumorbildung tauglich seien. Aber für das blastomatöse Wachstum von Gewebsmißbildungen betont er ebenfalls, daß dabei die Differenzierungshemmung ausschlaggebend sei, daß nur indifferent bleibende Zellen Geschwülste lieferten. Das ist nach R. MEYER der Unterschied gegen die von E. ALBRECHT als Choristome und Hamartome bezeichneten, durch Entwicklungsfehler entstehenden abnormen Organanlagen, welche einfach ausreifen und als verfehlte Bildungen in dieser Form zeit lebens bestehen bleiben. R. MEYER legt mit Recht den größten Wert auf den Zellzustand, nicht auf die Zellausschaltung. [Zu Seite 21.]

²⁰⁾ Daß eine solche Zellabweichung ab ovo, wie ich schon vor Jahren angenommen habe, für die Tumorbildung keine *conditio sine qua non* ist, das zeigen in einwandfreier Weise die experimentell ziemlich beliebig im Ratten-vormagen zu erzeugenden Karzinome (FIBIGER); denn man kann doch nicht annehmen, daß die Zellstruktur in allen diesen Fällen anormal war. Wir kommen später auf diese hochbedeutsamen Experimente noch zurück. [Zu Seite 22.]

²¹⁾ Diese Gebilde mit Einschluß der cystischen Teratome der Ovarien (Embryome WILMS) sind von den eigentlichen Geschwülsten abzutrennen; sie gehören in die Kategorie der Mißbildungen. Ihren Zellen fehlt das autonome Wachstum, das die echten Blastome auszeichnet; ihre Proliferation sistiert, nachdem eine gewisse Gewebsreife erreicht ist. Das schließt nicht aus, daß sich in ihnen gelegentlich einmal aus einer Zellgruppe echte Tumoren entwickeln. Diesen Teratomen mit oft weit ausgebildeten Organanlagen und Organteilen, deren Gewebe mit dem Träger altern (ASKANAZY), stehen andere Gebilde gegenüber, in denen die mehr chaotisch durcheinandergeworfenen Gewebsprodukte auf einer embryonalen Stufe stehen bleiben; sie stellen mehr solide oder mikrocystische Gebilde dar und sind als Teratoblastome (R. MEYER), blastomatöses Teratom (BORST), „teratoide“ Geschwülste den echten Tumoren zuzurechnen. [Zu Seite 22.]

²²⁾ Über die Entstehung, den Bau und das Wachstum der Polypen, Adenome und Karzinome des Magen-Darmkanals. S. HIRZEL, Leipzig 1908, p. 154. [Zu Seite 24.]

²³⁾ Man darf dabei nicht außer acht lassen, worauf neuerdings noch LUBARSCHEW hingewiesen hat, daß im Wachstum der Geschwülste periodische Schwankungen vorkommen. BASHFORD, MURRAY und BOWEN konnten sie bei dem JENSEN'schen Mäusetumor direkt graphisch darstellen. Durch fortwährende Teilungen der jeweiligen Ausgangstumoren und zahlreiche Transplantationen (je über 50 Mäuse) wurde die ursprüngliche Geschwulst quasi auseinandergezogen, in ihre einzelnen Wachstumsbezirke mehr und mehr zerlegt. Auf diese Weise gelang es ihnen, bei 800 Impfreißen 50 mal diese recht erheblichen periodischen Schwankungen in der Impfausbeute festzustellen. In die Zeit der größten Abnahme der Übertragbarkeit fällt auch die Beobachtung einer vermehrten spontanen Resorption, selbst in größeren Impftumoren. Es handelt sich also da um Charakteränderungen, welche bei Immunitätsreaktionen in Rechnung zu stellen sind. Bei dieser spontanen Resorption wird der größte Teil des Tumors nekrotisch und vielfach durch Abtransport des Zerfallsmaterials cystisch; der Cysteninhalte ist sehr geeignet für Immunisierungsversuche. Transplantiert man noch gesunde Teile vom Rande solcher Geschwülste, so beobachtet man wieder ein Ansteigen in der Kurve der Impfausbeute: Die Zellen erholen sich von der negativen Phase.

Bei dieser Form der Verimpfung kann es auch nicht überraschen, wenn man verschiedenartig wachsende und geformte Geschwülste in den einzelnen Impfreihen erhält, z. B. Adenokarzinome in der einen, solide Karzinome in der anderen. Solch divergente Wuchsformen sehen wir ja in menschlichen Tumoren ebenfalls, oft sogar nebeneinander, auch in den Metastasen, z. B. beim Mammakarzinom. Auch das ist in Betracht zu ziehen bei Schlüssen, die eine Änderung der Wuchsform auf Immunitätsreaktionen zurückführen wollen. [Zu Seite 25.]

²⁴⁾ Auch bei Fuchsinarbeitern sind Blasenkrebsse nicht selten, überhaupt bei solchen Personen, die mit den Amidoverbindungen des Benzols und des Naphthalins dauernd beschäftigt sind, Stoffen, die nach den Untersuchungen STÖBER's auch in Versuchen sich als stark wachstumsanreizend auf Epithelgewebe erweisen und im Sudan und Scharlachrot ebenfalls vorhanden sind, mit denen B. FISCHER erstmalig experimentierte. Mit Naphthylaminöl konnte STÖBER genau die gleichen Effekte hervorrufen wie mit Scharlachöl; bei Versuchen am Menschen beobachtete er dabei auch eine lebhafte Wucherung der Schweißdrüsen.

Bei der Paraffin- und Rußschädigung handelt es sich nach WACKER um Einwirkungen von Teersubstanzen. In englischen Fabriken, die ein anderes Rohmaterial zur Paraffinerzeugung benutzen, fehlen diese Erkrankungen. [Zu Seite 26.]

²⁵⁾ Das Distomum haematobium erzeugt auch in anderen Organen gelegentlich schwerere Veränderungen. Auch Sarkom- und Fibrombildungen sind mitunter im Anschluß an das Eindringen dieser Parasiten beobachtet worden, ersteres z. B. in der Blase, letzteres in dem Unterhautgewebe (KARTULIS). Im Rectum entwickeln sich häufig multiple Polypen, deren bindegewebiger Grundstock von Eiern durchsetzt ist. Am Unterschenkel hat KARTULIS ebenfalls eine karzinomatöse Wucherung im Verlauf einer Bilharziainfektion gesehen. [Zu Seite 27.]

²⁶⁾ Neuerdings berichten HENKE u. SCHWARZ ebenfalls über positive Resultate bei Filtratimpfungen. Bei der Injektion von je 0,3 ccm einer klaren Flüssigkeit, welche durch Filtrieren einer aus 2 virulenten Mäusetumoren hergestellten Zellemlusion nach Passieren eines sterilen Papierfilters gewonnen worden war, entwickelten sich in der 4. Serie von 8 Mäusen bei 3 Böcken nach 5 Wochen an der Stelle des Einstichs, die in der Mamillarregion lag, Verhärtungen, welche zu kirschgroßen Tumoren heranwuchsen und histologisch sehr ähnlich strukturiert waren wie der Ausgangstumor. Auch die Zeit entsprach genau der Inkubationsfrist der Impftumoren. Obwohl HENKE keine ganzen Zellen in dem Filtrat mikroskopisch nachweisen konnte, will er die Möglichkeit eines Übertritts von einzelnen Zellen nicht ausschließen. Dieser Verdacht wird noch verstärkt durch den Umstand, daß die Tumorbildung sich nur in einer Serie gezeigt hat. Daß überhaupt Körperzellen durch ein Papierfilter leicht hindurchgehen, läßt sich sehr einfach demonstrieren. Ich fand, daß nicht nur Hefezellen und Lymphocyten (diese in Verbänden bis zu 20—30 Zellen), sondern auch Ösophagusepithelien, Leberzellen, Karzinomepithel des Menschen reichlich das beste Filtrierpapier passieren. Zentrifugiert man ein solches Filtrat, so ist man überrascht, wie viele dieser großen Zellelemente in den Bodenschichten angesammelt sind, und zwar gelegentlich auch zu zweit zusammenhängend. [Zu Seite 28.]

²⁷⁾ Auch bei Ratten sind derartige Beobachtungen angeblich gemacht worden. Man muß aber bei der Bewertung dieser Mitteilungen stets bedenken, daß auch die Karzinomzellen selbst eine spindelige Form annehmen

und dadurch das Bild von Sarkomzellen vortäuschen können. Bei den histologisch genauer erforschten menschlichen Tumoren liegen darüber zweifelsfreie Befunde vor, so in einem von LOENING beschriebenen Fall von sarkomähnlicher Umwandlung eines suprarenalen Nierentumors.

Die Präparate, welche LEWIN beispielsweise anlässlich der 12. Tagung der Deutschen patholog. Gesellsch. in Kiel von solchen angeblichen Karzinosarkombildungen bei der Ratte demonstrierte, und die, welche er später in seinem Buch über die bösartigen Geschwülste als Karzinosarkome abgezeichnet hat, sind offenbar nichts weiter als spindelzellartige Erscheinungsformen des Epithels. Das kam auch bei der Diskussion in Kiel mehrfach zum Ausdruck. Dem, der viele menschliche Tumoren dieser Art untersucht hat, sind diese Bilder ganz geläufig! Für die Annahme einer Metaplasie von Epithel in Bindegewebszellen, wie LEWIN für die Beobachtungen APOLANT's glaubhaft machen will (l. c. p. 115), liegt gar kein Grund vor. Die Zellen sind (in der Zeichnung) viel zu scharf umrissen, um als Sarkomzellen gelten zu können. (Vgl. auch Anm. 38.) [Zu Seite 29.]

²⁵⁾ Die von O. SCHMIDT in den Mucorfäden gesehenen und als Parasiten gedeuteten Gebilde sind offenbar Öltröpfchen gewesen, wie v. WASIELEWSKI und WÜLKER annehmen. Diese Autoren haben sich bei 51 Geschwulstfällen vergeblich bemüht, den Mucor zu züchten. In einer von O. SCHMIDT übersandten Kultur fanden sie ebensowenig wie ein noch zu Rate gezogener erfahrener Pilzkenner, Prof. CLAUSEN, den angeblich darin enthaltenen Parasiten. Sie impften eine große Serie von Ratten und Mäusen, von denen 28 bzw. 118 über die von O. SCHMIDT angegebene Inkubationszeit (5—6 Monate) hinaus lebten. Ein Teil wurde über 1 Jahr lang beobachtet; sie wurden isoliert gehalten, um event. denkbare Übertragungen von anderen tumorbehafteten Tieren zu vermeiden. Bei keinem Exemplar wurde auch nur die Spur einer Geschwulstentwicklung gefunden. v. WASIELEWSKI und WÜLKER erklären sich daher die von O. SCHMIDT in den Jahren 1903—1905 erzielten 5 positiven Impfresultate so, daß „die Ursache mehr in den verwendeten Mäusen, als an den verwendeten Kulturen gelegen hat“, mit anderen Worten, daß O. SCHMIDT zufällig auftretende Spontantumoren als Impferfolge gebucht hat. Auffallend ist jedenfalls, daß SCHMIDT nachher weniger glücklich bei seinen Experimenten war. Immerhin wird auch von den eben erwähnten Autoren der Fall BAISCH in positivem Sinne gewertet. Es ist auch möglich, daß die anfänglichen Impferfolge SCHMIDT's insofern mit der Injektion zusammenhängen, als dadurch bei disponierten Tieren der Anstoß zu einer an sich selbständigen Geschwulstbildung gegeben wurde.

Auch auf den DOYEN'schen Mikroccoccus neoformans und die Hefen SANFELICE's fahndeten v. WASIELEWSKI und WÜLKER vergeblich. Es ist diesen Versuchen um so mehr Bedeutung zuzuerkennen, als sie unter allen erdenklichen Kautelen zur Vermeidung von Verunreinigungen angestellt wurden.

BUSCHKE, der mit den Hefen von SANFELICE und von LEOPOLD gearbeitet hat, konnte bei den letzteren überhaupt keine Pathogenität nachweisen, wohl bei den ersteren; doch gingen auch bei diesen die Epithelwucherungen nicht über das gewöhnliche Maß der entzündlichen Epithelproliferation hinaus, wie man sie auch bei den übrigen, für den Menschen pathogenen Hefen beobachtet hat. Auch in unserem Fall war die im übrigen stark atrophische Epidermisdecke über den in der Cutis liegenden und dicht vor dem Durchbruch stehenden Hefeherden um das 3—4fache verdickt. BUSCHKE, der auch die Präparate SANFELICE's durchgesehen hat, lehnt jede Bedeutung dieser Hefen für die Tumorätiologie ab. [Zu Seite 32.]

²⁹⁾ Natürlich spielt die Qualität der embolisierten Zellen eine große Rolle. Wie ich schon vorher bei Besprechung des Schicksals der physiologischer Weise verschleppten Chorionepithelien und künstlich eingebrachter normaler Zellen auseinandergesetzt habe, wird bei der Einführung in die Blutbahn eine ganz andere, viel intensivere Abwehrwirkung eintreten, als beispielsweise bei einer Einpflanzung in das subkutane Gewebe. Dasselbe gilt natürlich auch von den embolisierten Tumorzellen. Ist der Organismus noch imstande, Abwehrstoffe zu produzieren, so werden nur diejenigen Zellen sich behaupten können, welche über eine ganz hervorragende Lebensfähigkeit und rücksichtslose Proliferationsenergie verfügen. Dies wird bestätigt durch interessante Versuche KÖNIGFELD's, welcher von diesem Gedankengang ausgehend die Resultate verglich, die er einmal bei Verimpfung des Primärtumors, das andere Mal bei der Inokulation seiner Metastasen erhielt. Die Ausbeute stellte sich im ersten Fall auf 33,3 %, im zweiten auf 87,5 % bei dem einen Tumorstamm; bei einem anderen, der sonst überhaupt nicht zur Metastasenbildung neigte, entstanden ebenfalls nach Verimpfung einer zufällig einmal aufgetretenen Metastase in 87,5 % makroskopisch sichtbare Tochterknoten in verschiedenen Organen. [Zu Seite 33.]

³⁰⁾ Nach den Angaben FREUND's (Wien. klin. Wochenschr. Nr. 51 1913) ist diese in Äther lösliche stickstofffreie Fettsäure aus dem Darminhalte Karzinomatöser extrahierbar. Sie vermag im Serum Krebskranker die Menge des pathologischen Nukleoglobulins zu vermehren, ja, sie verleiht, normalem Serum zugesetzt, diesem sogar die Eigenschaften des Karzinomserums: Krebszellen gegen die Zerstörung durch Normalserum zu schützen; es soll dann sogar die ABDERHALDEN'sche Reaktion auf Karzinom geben! Wo das Karzinom jeweils sitzt, ist nach FREUND für die Veränderung des Darminhalts ganz gleichgültig. Demnach wäre der abnorme Säftechemismus bei Krebskranken das Resultat eines anormalen Substanzabbaues im Darne: bei Nichtkarzinomatösen ist eine Fettsäure mit den oben gekennzeichneten Eigenschaften nicht zu finden.

Die Entwicklung eines Karzinoms hätte man sich nach FREUND demnach so vorzustellen, daß durch chronische Entzündungen z. B. die normalen lipoiden „Grenzsubstanzen“ der Zelle, welche diese vor Umänderungen schützen, schwinden (lokale Disposition) und nun weiterhin durch anormale Zersetzungs Vorgänge im Darne abnorme Fettsäuren entstehen, die wiederum abnorme Eiweißkompositionen veranlassen, welche von den ungeschützten Zellen aufgenommen werden und diese zu einem abnormen Wachstum anregen. Damit wäre die Karzinomentwicklung auf eine Stoffwechselanomalie zurückgeführt! Nur steckt in diesen Deduktionen mehr Hypothetisches, als auf den ersten Blick scheint, und von einem „erklärenden“ Eintreten der experimentellen Chemie in causalgenetischer Beziehung kann in dem von FREUND behaupteten Umfang jedenfalls nicht die Rede sein, solange nur das Karzinom in den Bereich der Untersuchungen gezogen wird. Wie steht es mit den anderen malignen Tumoren? Gerade der Umstand, daß bei diesen Arbeiten nur (nicht näher bezeichnete) epitheliale Tumoren benutzt worden sind, legt den Gedanken nahe, daß hier vielleicht auch eine abnorme Beeinflussung der Verdauungsdrüsen durch abnorme Stoffwechselprodukte von seiten der Krebszellen vorliegen könnte, was FREUND überhaupt nicht diskutiert. Das Verhältnis von Ursache und Wirkung müßte doch erst genauer präzisiert werden, ehe man den in Bausch und Bogen verallgemeinerten Schlußfolgerungen FREUND's nähertreten kann. [Zu Seite 34.]

³¹⁾ RUES teilt in einer aus der Erlanger chirurgischen Klinik hervor-

gegangenen Dissertation u. a. einen Fall mit, bei dem sogar 19 Jahre nach der Exstirpation der Ovarien wegen papillärer Kystombildung in den Schulterknochen angeblich eine papillär gebaute Karzinommetastase aufgetreten war. Außer einem zentral zerfallenen sekundären (wie es in dem Sektionsbericht heißt) Krebsknoten im Unterlappen der rechten Lunge wurden bei der Obduktion keine weiteren Herde gefunden. Die Patientin war 1 Stunde nach der Resektion des Schultergelenkes gestorben. Leider ist über den Charakter dieser Lungenmetastase gar nichts angegeben, was doch für die einwandfreie Beurteilung dieses höchst seltenen Befundes sehr wünschenswert gewesen wäre. Kommen doch auch in den Lungen primäre papilläre Tumoren vor, wie ein hier beobachteter, von KNIERIM beschriebener Fall lehrt, bei dem auch in den bronchialen, perigastrischen und retroperitonealen Lymphdrüsen analog gebaute Metastasen aufgetreten waren. [Zu Seite 34.]

³²⁾ Nach dem über das Londoner Kongreßreferat BASHFORD's in der Münchener med. Wochenschr. erstatteten Bericht, für dessen Richtigkeit ich allerdings die Verantwortung nicht übernehmen kann. [Zu Seite 36.]

³³⁾ Vgl. meine Monographie, Fall 28—30 p. 27—39 u. p. 157/58. [Zu Seite 40.]

³⁴⁾ Auf dieses Moment habe ich schon früher hingewiesen. Im übrigen lassen sich auch normale Gewebe nicht auf andere Arten übertragen, selbst nicht auf andere Rassen, wie der Transplantationsversuch von Negerhaut auf Weiße lehrt. In neuerer Zeit haben besonders UHLENHUTH und seine Schüler sich gegen die EHRLICH'sche Theorie der Athrepsie gewandt, ausgehend von der Beobachtung, daß nach radikaler Entfernung eines Impftumors keine Impfungen mehr auf demselben Tier angehen, daß aber von dem Zeitpunkt an, wo ein Rezidiv auftritt, auch Impfungen wieder mit Erfolg auszuführen sind.

Gegen die Annahme einer strengen Einstellung der Zellen auf artspezifische Ernährung bzw. auf Wachstumsstoffe besonderer Art sprechen weiter die Kulturversuche von LAMBERT und HANES, welche zeigten, daß die Tumorzellen auch auf Plasma von anderen Spezies gut gedeihen, wenn auch die Entwicklung z. T. etwas langsamer erfolgt, und daß der Wachstumseffekt nicht proportional dem Verwandtschaftsgrad ist. [Zu Seite 41.]

³⁵⁾ WHITE hat später in 2 Fällen bei einmaliger Injektion einer Lösung von Methyloxalat in Ölsäure ähnliche chondromartige Knorpelwucherungen gesehen. Die bei den mit Ölsäure angestellten Versuchen überhaupt auftretende starke Epithelproliferation erklärt er damit, daß es sich um die Auskleidung von aseptischen Abszeßhöhlen handele; er sah Ähnliches auch bei einer Terpentineiterung. Es ist nur nötig, daß das Epithel in direkte Berührung mit dem Abszeß kommt, d. h. mit den wachstumsreizenden Stoffen, die in der Injektionsmasse enthalten sein müssen. Eine „Attraxinwirkung“ im Sinne FISCHER's gibt es dabei nicht.

In dem gleichen Falle beobachtete WHITE übrigens auch das Vorkommen von kleinen Epithelaggregaten in den deutlich erweiterten Lymphbahnen, ein Beweis, daß auch bei starker Tiefenproliferation normaler Epithelien ein Eindringen in die Lymphbahnen und eine Verschleppung stattfinden kann, was bei der Bewertung solcher Befunde in diagnostischer Beziehung nicht zu vernachlässigen ist.

Nach einer kurzen Angabe WACKER's hat er in Gemeinschaft mit STÖBER bei Anwendung von Pyridin ebenfalls chondromartige Knötchenbildungen gefunden. [Zu Seite 46.]

³⁶⁾ WERNER hat später diese Theorie weiter ausgebaut. Seine Meinung

geht dahin, daß durch die wachstumserregenden Reize das Selbsthemmungsvermögen, für welches er einen bestimmten Apparat annimmt, in den Zellen herabgesetzt werde. Durch die Schädigung dieses Zellorgans, welches in erster Linie durch Regelung der intracellulären Zirkulationswiderstände wirke, würden also Kräfte aktiviert, die vorher gebunden waren. Während nun aber bei den normalen Zellen sich eine „Restitution der Synechie“ wieder einstelle, gehe diese Möglichkeit den malignen Geschwulstzellen ab, die sich demnach gegen die Körperzellen durch eine dauernde Verminderung der Restitutionsfähigkeit präformierter Wachstumshemmungen unterscheiden würden. Wenn WERNER behauptet, diese Annahme durch seine Versuche bewiesen zu haben, so ist das eine sehr subjektive Auffassung; die ganze Theorie ist jedenfalls sehr problematisch. Warum die Tumorzelle die Fähigkeit zur „Synechierestitution“ verloren hat, vermag auch WERNER nicht anzugeben. [Zu Seite 47.]

³⁷⁾ In dem Ausfall dieser Erscheinung der „Stromareaktion“, d. h. der Proliferation des Bindegewebes vom Wirtsorganismus in das implantierte Tumormaterial, sieht BASHFORD die Äußerung einer spezifischen Immunität, was aber durch die Versuche GOLDMANN's und I. LEVIN's nicht bestätigt wurde.

Die Beobachtung, daß bei den vorerwähnten Pfropfungen von Mäusekarzinomen auf Ratten die Tumorzellen meist etwa 8 Tage lang wachsen, dann aber resorbiert werden (EHRlich), spricht gegen die Annahme BASHFORD's, da auch in diesen Versuchen eine Stromareaktion bei dem Wirtstier zustande kommt. Andererseits bleibt diese zunächst aus, wenn man das Tumormaterial in blutreiche Organe transplantiert (I. LEVIN); ihr ist demnach auch für das initiale Haften eine prinzipielle Bedeutung jedenfalls nicht zuzusprechen.

Die Form der Stromaaentwicklung ist im übrigen durchaus abhängig von der implantierten Geschwulstart; inokuliert man 2 abweichend gebaute Tumoren auf dasselbe Tier, so erfolgt bei jedem die jeweils typische Stromabildung (I. LEVIN). [Zu Seite 49.]

³⁸⁾ Auf diese Eigenschaft des epithelialen Parenchyms ist, natürlich immer unter der Voraussetzung, daß die histologische Diagnose stimmt, bei der Beurteilung des ganzen Vorganges wohl das Hauptgewicht zu legen, da BASHFORD mitteilt, daß sie in einem Falle nach vielen Jahren bei allen von ein und demselben Tumor gezüchteten Parallelstämmen wieder verloren ging. Auf der anderen Seite macht dieser Umstand wieder stutzig; denn er erinnert sehr an die auch sonst bei diesen Tumoren gemachte Beobachtung, daß das Epithel seine äußere Erscheinungsform häufiger wechselt (APOLANT, Übergang in den adenomatösen Typ beispielsweise), so daß man sich des Eindrucks nicht erwehren kann, daß auch hier nur eine spindelige Epithelzellstruktur vorgelegen hat. Ich verweise auf die Anm. 27 und möchte auch in bezug auf das Karzinosarkom der Mäuse betonen, daß das, was ich davon gesehen habe, nur eine in den Zapfen zentral hervortretende Umwandlung des Karzinomepithels in die spindelartige Zellform war. Ob es in anderen Fällen ebenso ist, vermag ich natürlich nicht zu entscheiden, möchte es aber fast vermuten. [Zu Seite 49.]

³⁹⁾ Neuerdings hat sich SIMMONDS gegen die am weitesten verbreitete Ansicht ausgesprochen, daß es sich bei diesen gemischten Schilddrüsentumoren um sog. Mutationsgeschwülste handele. Er plädiert vielmehr für die Annahme, daß von vornherein beide Tumorkomponenten vorhanden seien, von denen die eine nur stark zurücktrete, daß also eigentlich eine Kombinationsgeschwulst vorläge. [Zu Seite 49.]

⁴⁰⁾ An mikroskopischen Präparaten des Körpers finden sich ebenfalls feinzottige epitheliale Wucherungen und weiterhin blasige Abhebungen der ganzen Haut durch Ödeme. Die auf der Tafel wiedergegebenen Abbildungen zeigen die Ausdehnung der fibromatösen Geschwulst in natürlicher Größe nach einer photographischen Aufnahme von dem in Formol fixierten und daher schon stärker geschrumpften Objekt. Ich gebe sie hier wieder, behalte mir aber noch eine genauere Beschreibung mit dem übrigen interessanten Material an anderer Stelle vor (s. Tafel Fig. 1 u. 2). [Zu Seite 54.]

⁴¹⁾ JAEGER stellt in einer neuerdings erschienenen theoretischen Abhandlung über die Tumorgenese die atypische Funktionsleistung, beziehungsweise die dadurch hervorgerufene intracelluläre Stoffwechselstörung in den Vordergrund der causalen Bedingungen. Infolge der abnormen Funktionsforderung soll der „Funktionskern“ erkranken; durch einen chemischen Reflex, das „Proliferationsferment“, werde nun auch der „Proliferationskern“ aktiviert und damit der Anlaß zum selbständigen Wachstum gegeben!

Der Gedanke an sich ist nicht so neu, als seine etwas eigenartige Gewandung. Daß bei einem chronischen Magenkatarrh die abnorm gesteigerte Schleimproduktion eine erhöhte Regeneration des Epithels fordert, welches dann schließlich auf einer mehr indifferenten proliferationsfähigeren Stufe stehen bleibt, ist von jeher als wichtiger Faktor beim Aufsuchen der Wurzeln der Blastombildung gewürdigt worden. Wenn man den Existenzkampf des Narbenepithels als abnorme Funktion bezeichnen will, so ist gegen diese Namengebung nicht viel einzuwenden; die Bedeutung dieses Prozesses ist auch vorher schon klar erkannt worden. Eine andere Frage ist es, ob sich in der Zelle die Vorgänge wirklich so abspielen, wie in den phantastischen Spekulationen JAEGER's. Ich kann auf diese hier nicht weiter eingehen und will nur bemerken, daß die Beispiele, die JAEGER anführt (es sind nicht die obigen!), sehr unglücklich gewählt sind. Die normale Schilddrüsenzelle, die, in den Knochen metastatisch verschleppt, nicht ordnungsgemäß funktionieren soll und daher blastomatös entartet, müßte ihre normale Natur doch erst beweisen! (Vgl. Anm. 12.) Warum funktionieren denn in die Milz transplantierte Schilddrüsentheile eine Zeitlang, um dann zugrunde zu gehen, ohne zu einem Tumor zu werden? Auch das zum größten Teil mit hypothetischen Voraussetzungen belastete Experimentum crucis der Schimmelmelanose ist kein Beweismittel für die JAEGER'schen Deduktionen. Daß die Bindegewebszellen durch die ihnen angeblich völlig fremdartige und aufgezwungene Leistung der Melaninproduktion in ein blastomatöses Wachstum geraten, ist vielmehr eine sehr unwahrscheinliche Behauptung. [Zu Seite 58.]

⁴²⁾ An dieser Stelle mag noch eine Arbeit von HOWARD und SCHULTZ Erwähnung finden, welche sich speziell mit der Biologie der Tumorzelle beschäftigt. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß die auch im Leben der Geschwulstzelle auftretende Depression überwunden werde durch Abschnürung von Knospen an den hyperchromatischen Kernen, durch Abtropfen von Chromosomen, kurz durch Reduktionen, die nun aber nicht, wie man erwarten sollte, eine Karyogamie nach sich zögen, sondern nur die Rückkehr zu einem einfacheren Typus der Mitose. Sie halten eine Kopulation für unwahrscheinlich, wenn auch die Erklärung der unbegrenzten Proliferationsfähigkeit gewisser maligner Tumoren theoretisch das Eintreten einer Kernvereinigung als letztes Mittel, der tödlichen Depression zu begegnen, direkt fordere. [Zu Seite 60.]

⁴³⁾ Diese abnormen Stoffwechselvorgänge machte MARCHAND verantwortlich für die Bildung von Toxinen, deren Vorhandensein allein schon aus den an

das Vordringen der epithelialen Elemente sich anschließenden mehr oder weniger starken entzündlichen Reaktionen der Grundgewebe zu folgern sei. [Zu Seite 60.]

⁴⁴⁾ Sehr bedeutungsvoll ist nach dieser Richtung der von WACKER und STÖBER geführte Nachweis, daß auch die physiologischerweise im Organismus entstehenden Eiweißspaltprodukte Indol und Skatol speziell an den Epithelien sich äußernde wachstumserregende Eigenschaften haben. Auch diese Stoffe sind fettlöslich, während andere fettunlösliche und nicht basische Produkte des Eiweißabbaues diese Fähigkeit nicht besitzen. Bringt man die erstgenannten Substanzen in Kaninchenfett gelöst unter die Oberhaut dieser Tiere, so entstehen äußerst krebsähnliche Bilder. Nach der Ansicht von STÖBER und WACKER wäre es wohl denkbar, daß das Epithel bei der Umscheidung des Öltropfens aus diesem die gelösten Substanzen als Nähr- oder Wuchsstoffe aufnehme und auf diese Weise in dem Eiweißmolekül eine ihm sonst fremdartige, aus der Spaltung des Indols entstehende Aminosäure in statu nascendi verankert würde. Eine ähnliche Annahme müßte natürlich auch für viele andere Stoffe gemacht werden.

WACKER ist der Meinung, daß eine chemische Änderung des Zelleiweißes angeboren oder erworben sein könne. [Zu Seite 60.]

⁴⁵⁾ Ich scheide hier absichtlich nicht zwischen Kern und Zelleib, um mich nicht zu weit auf das Gebiet der reinen Hypothese zu begeben. Natürlich müssen Veränderungen des einen Bestandteiles auch solche des anderen bewirken und funktionelle wie auch vegetative Vorgänge dabei eine Verschiebung, eine Schwächung oder Steigerung mit mehr oder weniger starken Abweichungen, erfahren. [Zu Seite 60.]

⁴⁶⁾ Ich bediene mich dieses schon von REMAK gebrauchten, also quasi historischen Ausdrucks im Sinne des „Aus-der-Art-Schlagens“, wie ihn auch MARCHAND stets erklärt hat. [Zu Seite 62.]

⁴⁷⁾ Vielleicht bestimmen überhaupt die chemischen Verschiedenheiten der Kern- und Plasmasubstanzen und dadurch ausgelöste elektrolytische Wechselwirkungen die Lebensfunktionen. Die elektrotherapeutische Beeinflussung gewisser Leiden könnte in einer Einwirkung auf diese Vorgänge begründet sein; will man doch neuerdings sogar Schwankungen des Anionengehaltes der Luft für die vom Wetter abhängigen Steigerungen gichtischer und rheumatischer Affektionen verantwortlich machen(!?). [Zu Seite 62.]

Literaturverzeichnis.¹⁾

- 1) **ABDERHALDEN, E.**, Studien über den Stoffwechsel der Geschwulstzellen, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 9 p. 266 1910.
- 2) —, Abwehrfermente des tierischen Organismus, I. Springer, Berlin 1913.
- 3) —, Notizen über die Verwertbarkeit des Dialysierverfahrens bei klinischen und histologischen Fragestellungen, Münch. med. Wochenschr. p. 233 1914.
- 4) **AICHEL, OTTO**, Die Zellverschmelzung mit qualitativ abnormer Chromosomenverteilung als Ursache der Geschwulstbildung, Verhdlg. u. Aufs. über Entwicklungsmech. d. Organismen Heft 13, Leipzig 1911. Ref. Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 12 p. 124 1912.
- 5) **ALBRECHT, EUG.**, Grundprobleme der Geschwulstlehre, Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 1 p. 221 u. 377 1907.
- 6) **ARZT u. KERL**, Über die Verwertbarkeit der Freund-Kaminer'schen Reaktion, Wien. klin. Wochenschr. p. 1821 1912.
- 7) **ASCOLI**, Die spezifische Meistagminreaktion, Münch. med. Wochenschr. Nr. 2 u. Nr. 28, siehe ebenda ASCOLI u. IZAR Nr. 8, 22 u. 41 1910.
- 8) **ASCHER**, Über endemieartiges Auftreten von epithelialen Geschwülsten bei grauen Mäusen, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 11 p. 167 1912.
- 9) **ASCHNER**, Über den Einfluß der Innervation auf das Tumorwachstum, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 13 p. 336 1913.
- 10) **ASCHOFF**, Über Wachstumszentren gutartiger Geschwülste, Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte zu Münster 1912.
- 11) **ASCHOFF, KRÖNIG u. GAUSS**, Zur Frage der Beeinflußbarkeit tiefliegender Krebse durch strahlende Energie, Münch. med. Wochenschr. Nr. 7 p. 337 u. Nr. 8 p. 413 1913.
- 12) **ASKANAZY**, Distomum felineum beim Menschen in Ostpreußen, Verhdlg. d. deutsch. path. Gesellsch. Bd. III p. 72 1900.
- 13) —, Die Teratome nach ihrem Bau, ihrem Verlauf, ihrer Genese und im Vergleich zum experimentellen Teratoid, Verhdlg. d. deutsch. path. Gesellsch. zu Dresden 11. Tagung p. 39 1907.
- 14) —, Chemische Ursachen u. morpholog. Wirkungen bei Geschwulstkranken, insbesondere über sexuelle Frühreife, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 9 p. 393 1910.
- 15) —, Die Resultate der experiment. Forschung über teratoide Geschw., 16. international. med. Kongreß zu Budapest Sektion IV B p. 67 1909.
- 16) —, Neuere Befunde bei experim. erzeugten Teratoiden, I. Internat. Kongreß f. Pathologie, Turin 1911.
- 17) **BAISCH**, Untersuchungen über den von O. SCHMIDT angegebenen protozoenähnlichen Parasiten der malignen Tumoren und über Kankroidin (SCHMIDT), Deutsch. med. Wochenschr. p. 278 1908.
- 18) **BASHFORD, MURRAY u. BOWEN**, Die experim. Analyse des Karzinomwachstums, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 5 p. 417 1907.

¹⁾ Weitere Literaturangaben aus den Jahren vor 1908 finden sich in meiner Arbeit: Über die Entstehung, den Bau und das Wachstum der Polypen, Adenome und Karzinome des Magen-Darmkanals, S. Hirzel, Leipzig 1908.

- 19) BASHFORD, Address on Cancer in Man and Animals, Internat. med. Kongr. zu Budapest 1909, Vol. général p. 187.
- 20) —, Das Krebsproblem, Deutsche med. Wochenschr. p. 4 u. 55 1913.
- 21) —, „Krebs“, Referat erstattet auf dem Internat. med. Kongr. zu London 1913, Münch. med. Wochenschr. p. 2259 1913.
- 22) BEITZKE, Die Biologie der Nebennierensysteme, Berlin. klin. Wochenschr. p. 1769 1909.
- 23) BENEKE, Über physiologisches und pathologisches Wachstum, Berlin. klin. Wochenschr. p. 1133 u. 1186 1905.
- 24) —, Ein Fall von Osteoid-Chondrosarkom der Harnblase mit Bemerkungen über Metaplasie, Virchow's Archiv Bd. 161 p. 70 1900.
- 25) BERGENGRÜN, „Epithelperlen“ und Epithelstränge in der Raphe des harten Gaumens, Archiv f. Entwicklungsmech. Bd. 28 p. 277 1909.
- 26) BIACH u. WELTMANN, Über den wachstumshemmenden Einfluß der Milz auf das Rattensarkom, Wien. klin. Wochenschr. p. 1115 1913.
- 27) BLUMENTHAL, FERD., Über Heilungsversuche bei einem Rattensarkom, Med. Klinik Nr. 50 1910.
- 28) —, Über die Rückbildung bösartiger Geschwülste durch die Behandlung mit eigenem Tumorextrakt (Autovaccine), Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 11 p. 427 1912.
- 29) BONTSCH-OSMOLOWSKI, Über das Vorkommen von Metastasen bei gutartigen Kröpfen, Inaug.-Diss., Freiburg 1893.
- 30) BORREL, Le problème étiologique du cancer, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 7 p. 265 1909.
- 31) BORST, Die Lehre von den Geschwülsten, F. Bergmann 1902.
- 32) —, Über Teratome und ihre Stellung zu anderen Geschwülsten, Verhdlg. d. deutsch. path. Gesellsch. zu Dresden 11. Tagung p. 83 1907.
- 33) —, Zelltheorie des Karzinoms, Ziegler's Beiträge Bd. 49 p. 638 1910.
- 34) —, Über experimentelle Teratoide, I. Internat. path. Kongr. in Turin 1911.
- 35) —, Echte Geschwülste, Aschoff's Lehrbuch d. path. Anat. III. Aufl. 1913.
- 36) BOVERI, Zur Frage der Entstehung der malignen Tumoren, G. Fischer, Jena 1914.
- 37) BRAUNSTEIN, Über die Bedeutung der Milz in der Geschwulstimmunität und Therapie, Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 45 1911.
- 38) BRÜGGEMANN, Beitrag zur Serumdiagnose maligner Tumoren, Mittlg. aus den Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 25 p. 877 1913.
- 39) BUSCHKE, Die Sproßpilze, Kolle-Wassermann's Handbuch d. pathog. Mikroorganismen II. Aufl. Bd. 5 1913.
- 40) CARREL, On the Permanent Life of Tissues outside of the Organism, The Journ. of Exp. Med. Vol. 15 1912.
- 41) —, Neue Untersuchungen über das selbständige Leben der Gewebe und Organe, Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 24 1913.
- 42) COCA, Diskussion zu dem Vortrag von LAMBERT and HANES (siehe diese), Zeitschrift f. Krebsf. Bd. 11 p. 134 1912.
- 43) Columbia University (New York), Studies in Cancer and Allied Subjects, Conducted under the George Crocker Special Research Fund Bd. I—III 1913.
- 44) COHNHEIM, P., Die Körperkonstitution beim Krebs der Verdauungsorgane, Zeitschrift f. Krebsf. Bd. 10 p. 317 1911.
- 45) DE CRIGNI, Zur Kasuistik der metastasierenden anscheinend gutartigen Struma, Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 14 p. 88 1913.
- 46) CZERNY, Über die nicht operative Behandlung der Geschwülste, Verhdlg. d. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte, München 1912, Ref. Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 12 p. 612 1912.
- 47) DEVAUX, Des lipomes provoqués chez les Malgaches porteurs, Les tribune médic. 6. II. 1904, Ref. Archiv f. Schiff- u. Tropenhygiene Bd. 9 1905 (zit. n. PEIPER).
- 48) DIETRICH, Entwicklungsstörungen des postfötalen Lebens, in Schwalbe, Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere.
- 49) DOR, Presse médicale No. 59 1907 (zit. n. HERXHEIMER u. REINKE) in Lubarsch-Ostertag's Ergebn. Bd. 13 p. 356
- 50) v. EISELSBERG, Über Knochenmetastasen des Schilddrüsenkrebses, Verhdlg. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir. 22. Kongr. p. 255 1893.
- 51) —, Über Knochenmetastasen des Schilddrüsenkrebses, Archiv f. klin. Chir. Bd. 46.
- 52) —, Die Krankheiten der Schilddrüse, Deutsche Chirurgie Lief. 38 1901.
- 53) EPSTEIN, Die Abderhalden'sche Serumprobe auf Karzinom, Wien. klin. Wochenschrift Nr. 17 p. 649 1913.

- 54) EXNER, Erfahrungen über Radiumbehandlung maligner Tumoren, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 29 p. 1203 1913.
- 55) FIBIGER, Untersuchungen über eine Nematode (*Spiroptera* sp. n.) und deren Fähigkeit, papillomatöse und karzinomatöse Geschwulstbildungen im Magen der Ratte hervorzubringen, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 13 p. 217 1913.
- 56) FISCHER, B., Grundprobleme der Geschwulstlehre, Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 11 1912 u. Bd. 12 1913.
- 57) —, Über ein primäres Angioendotheliom der Leber, Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 12 p. 399 1913.
- 58) FRAENKEL, A., Das Problem der Krebskrankheit, Wien. klin. Wochenschr. p. 350 1911.
- 59) FREUND u. KAMINER, Zur Chemie der Prädispositionsstellen für Karzinome, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 43 p. 591 1912.
- 60) FREUND, Verhdlg. d. k. k. Gesellsch. d. Ärzte Wiens, Sitzung v. 25. IV. 1913, Ref. Wien. klin. Wochenschr. p. 729 1913.
- 61) —, „Krebs“, Referat, erstattet auf dem Internat. med. Kongr. zu London, Münch. med. Wochenschr. Nr. 40 p. 2260 1913.
- 62) —, Über chemische Grundlagen für Karzinomtherapie, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 51 p. 2108 1913.
- 63) FUERST, Über die Veränderungen des Epithels durch leichte Wärme- und Kälteeinwirkungen beim Menschen und Säugetier usw., Ziegler's Beiträge Bd. 24 p. 415 1898.
- 64) GAMBAROFF, Die Diagnose der bösartigen Neubildungen und der Schwangerschaft mittels der Abderhalden'schen Methode, Münch. med. Wochenschr. Nr. 30 p. 1644 1913.
- 65) GAYLORD u. SIMPSON, siehe LAMBERT u. HANES, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 11 p. 134 1912.
- 66) GOEBEL, Über die bei Bilharziakrankheit vorkommenden Blasentumoren mit besond. Berücksicht. der Karz., Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 3 p. 367 1905.
- 67) GOLDMANN, Die Beziehungen des Gefäßsystems zu den malignen Neubildungen, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 5 p. 39 1907.
- 68) —, Studien zur Biologie der bösartigen Geschwülste, Tübingen 1911.
- 69) v. GRAFF, Über den Einfluß der Gravidität auf das Wachstum maligner Tumoren, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 41 p. 1684 1913.
- 70) GUERRINI, Lo sperimentale Nr. 4 1908 (zit. n. BORST, Ziegler's Beiträge Bd. 49).
- 71) HAALAND, Proceedings of the Royal Society 1911 Vol. 83 (zit. n. FIBIGER, Zeitschrift f. Krebsf. Bd. 13 p. 219).
- 72) HABERFELD, Zur Statistik und Ätiologie der Karzinome des Magens, der Gallenwege und Bronchen, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 7 p. 190 1909.
- 73) HAGA, Experimentelle Untersuchungen über die Erzeugung atypischer Epithel- und Schleimhautwucherungen, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 12 p. 525 1912.
- 74) v. HANSEMAN, Einige Bemerkungen über die Anaplasie der Geschwulstzellen, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 5 p. 510 1907.
- 75) —, Formative Reize und Reizbarkeit, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 7 p. 69 1909.
- 76) —, Pathologische Anatomie und Diagnose des Krebses, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 10 p. 34 1911.
- 77) —, Bemerkungen zu dem Bericht von HESS, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 22 p. 1040 1913.
- 78) HALLE, Skrotalkrebs bei einem Braunkohlenträger, Inaug.-Diss. Leipzig 1908.
- 79) HALLION, Presse médicale 1907 No. 69 (zit. nach HERXHEIMER u. REINKE in Lubarsch-Ostertag's Ergebn. Bd. 13 p. 356).
- 80) HALPERN, Über neuere Methoden der serologischen Geschwulstdiagnostik, Mittlg. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 27 p. 340 1913.
- 81) HART, Über die primäre Multiplizität bösartiger Geschwülste und ihre Beziehungen zur Polyposis adenomatosa intestinalis, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 5 p. 481 1907.
- 82) HAUSER, Das Zylinderepithelkarzinom des Magens und des Dickdarms, Jena 1890.
- 83) —, Gibt es eine primäre, zur Geschwulstbildung führende Epithelerkrankung? Ziegler's Beiträge Bd. 33 1903.
- 84) HEIBERG, Nord. med. Archiv 1908 (zit. nach NOMIKO).
- 85) HELMHOLTZ, An experim. mult. Chondroma, The Johns Hopkins Hosp. Bull. Vol. 18 p. 369 1907.
- 86) HENKE, Über die Bedeutung der Mäusekarzinome, Münch. med. Wochenschr. Nr. 5 1912.

- 87) HENKE, Beobachtungen bei einer kleinen Endemie von Mäusekarzinomen, Zeitschrift f. Krebsf. Bd. 13 p. 303 1913.
- 88) HENKE u. SCHWARZ, Übertragung von Mäusekarzinomen durch filtrierte Ausgangsmaterial, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 6 p. 267 1914.
- 89) HERTWIG, O., Das Radium als Hilfsmittel für entwicklungsphysiologische Experimente, Deutsche med. Wochenschr. p. 2209 1911.
- 90) —, Versuche an Tritoneiern über die Einwirkung bestrahlter Samenfäden auf die tierische Entwicklung, Archiv f. mikr. Anat. Bd. 82 Abt. II p. 1 1913.
- 91) HERXHEIMER u. REINKE, Allgemeines zur Geschwulstlehre usw., Lubarsch-Ostertag's Ergebn. Jahrg. 13 p. 356 1909.
- 92) —, Pathologie des Krebses, ebenda Jahrg. 16 Abt. II 1912.
- 93) HERXHEIMER, Gewebsmißbildungen in Schwalbe: Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Jena 1913.
- 94) HERZOG, G., Zwei primäre Karzinome auf dem Boden alter tub. Darmgeschwüre, Ziegler's Beiträge Bd. 55 p. 177 1913.
- 95) HESS, Heilung eines Falles von Carcinoma uteri nach Probeauskratzung, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 22 p. 1038 1913.
- 96) HOWARD and SCHÜLTZ, Studies in the Biology of Tumor Cells, Monographs of the Rockefeller Institute for Med. Research Nr. 2 1911.
- 97) JAEGER, Der Ursachenkomplex der organotypen Tumorengese. Die Entstehung des Krebses, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 9 1910.
- 98) —, Die Melanosarkomatose der Schimmelpferde, Virchow's Archiv Bd. 198 p. 1 1909.
- 99) JONAS, Beiträge zur klinischen Verwertbarkeit der ABDERHALDEN'schen Schwangerschaftsreaktion (Dialysierverfahren), Deutsche med. Wochenschr. p. 1099 1913.
- 100) JORES, Über Art und Zustandekommen der von B. FISCHER mittels „Scharlachöl“ erzeugten Epithelwucherungen, Münch. med. Wochenschr. Nr. 18 p. 879 1907.
- 101) KAESTNER, Pathologische Wucherungen, Divertikel- und Geschwulstbildungen in frühen Embryonalstadien, Archiv f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt. p. 250 1907.
- 102) KAISERLING, Histologie der Radiumwirkung, Handb. der Radium-Biologie und -Therapie von P. Lazarus, Bergmann Wiesbaden 1913.
- 103) KARTULIS, Weitere Beiträge zur patholog. Anatomie der Bilharzia (Distomum haematobium Cobbold), Virchow's Archiv Bd. 152 1898.
- 104) KELLING, Neue Versuche zur Erzeugung von Geschwülsten mittels arteigener und artfremder Embryonalzellen, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 1 u. 2 1913.
- 105) —, Vergleichende Untersuchungen über die Meiotagmin-Reaktionsfähigkeit der Extrakte verschiedener Dotterarten mit menschl. Karzinomseris, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 27 1913.
- 106) —, Zehn Jahre Krebsforschung, Deutsche tierärztliche Wochenschr. Nr. 51 u. 52 1913.
- 107) KEYSER, Beiträge zur experimentellen Karzinomforschung, Wien. klin. Wochenschrift Nr. 41 p. 1664 1913.
- 108) KNIERIM, Über ein primäres Lungenkarzinom, Verhdlg. d. deutsch. path. Gesellsch. zu Leipzig 13. Tagung p. 407 1909.
- 109) KOLB, Der Einfluß des Berufes auf die Häufigkeit des Krebses, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 9 p. 445 1910.
- 110) KONJETZNY, Über die Beziehungen der chronischen Gastritis mit ihren Folgeerscheinungen und des chronischen Magenulcus zur Entwicklung des Magenkrebses, Brun's Beiträge zur klin. Chir. Bd. 85 p. 455 1913.
- 111) KOENIGSFELD, Beobachtungen und Studien über die Metastasenbildung beim Mäusekrebs, Zentralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 72 p. 335 1913.
- 112) KRASKE, Diskussionsbemerkung zum Vortrage von v. EISELSBERG: „Über Knochenmetastasen des Schilddrüsenkrebses“, Verhdlg. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir. 22. Kongr. p. 86 1893. (vgl. BONTSCH-OSMOLOWSKI).
- 113) KRAUS, GRAFF, RANZI, Über neuere serologische Methoden zur Diagnose maligner Tumoren, Wien. klin. Wochenschr. p. 1003 1911.
- 114) KRUSE, Krebs und Malaria, Münch. med. Wochenschr. p. 1920 1901.
- 115) LAMBERT and HANES, Cultivation in vitro of Rat Sarcoma. A study in Immunity. The Journ. of the Americ. Med. Assoc. Vol. 54 Nr. 8 p. 587 1911.
- 116) —, The Cultivation of Sarcoma and Carcinoma in vitro: Studies in Immunity, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 11 p. 134 1912.
- 117) v. LAMEZAN, Über Transplantationen experimentell erzeugter atypischer Epithelwucherungen, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 12 p. 389 1912.
- 118) LAUCHE, Über pluripolare Mitosen in Hodenregeneraten von Rana fusca, Archiv f. mikr. Anat. II. Abt. Bd. 82 p. 261 1913.

- 119) LEUENBERGER, Du développement des néoplasmes sous l'influence de l'industrie des couleurs synthétiques, La semaine médicale No. 3 1913.
- 120) LEVIN, J., Cancer among the American Indians and its Bearing upon the Ethnological Distribution of the Disease, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 9 p. 422 1911.
- 121) —, The Relation of the Reactive Stroma Formation for the Transplantability of the Cancers of the White Rat, The Journ. of Experim. Medic. Vol. 13 p. 604 1911.
- 122) LEVY, Über künstliche Entwicklungserregung bei Amphibien, Archiv f. mikr. Anat. II. Abt. Bd. 82 p. 65 1913.
- 123 a) LEWIN, C., Die Veränderungen eines Adenokarzinoms der Ratte bei der Transplantation. Verhdlg. d. deutsch. path. Gesellsch. zu Kiel 12. Tagung p. 50 1908. Siehe auch die Diskussionen p. 99 ff.
- 123 b) —, Die bösartigen Geschwülste, W. Klinkhardt, Leipzig 1909.
- 123 c) —, Immunisierungs- und Heilversuche mit Autolysaten bei Rattentumoren, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 11 p. 317 1912.
- 124) LIPSCHÜTZ, Filtrierbare Infektionserreger und maligne Tumoren, Zentralbl. f. Bakt. Orig., Bd. 68 p. 323 1913.
- 125) LOEB, JAMES, Das Wesen der formativen Reizung, Internat. Kongr. der Med. zu Budapest 1909, Vol. génér. p. 270.
- 126) —, Die Ursache der spontanen Furchung beim unbefruchteten Seeigellei, Archiv f. Entwicklungsmech. Bd. 36 p. 627 1913.
- 127) LOEB, LEO, Diskussion zu den Vortrag von LAMBERT und HANES, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 11 p. 134 1912.
- 128) LÖHLEIN, MAX, Zur Frage nach dem „Vorkommen von Krebsgeschwülsten in tropischen Ländern“, Archiv f. Schiff- u. Tropenhyg. Bd. 17 p. 121 1913.
- 129) —, Über eine eigentümliche Lebererkrankung, Verhdlg. d. deutsch. path. Gesellsch. zu Leipzig 13. Tagung p. 320 1909.
- 130) LÖHLEIN, WALTER, Drei Fälle von primär. Leberkarzinom, Ziegler's Beiträge Bd. 42 p. 531 1907.
- 131) LOENING, FRITZ, Über sarkomähnliche Umwandlung in einem suprarenalen Nebennierentumor, Ziegler's Beiträge Bd. 44 p. 17 1908.
- 132) LOEWENTHAL, Zur Strahlentherapie der Geschwülste, Münch. med. Wochenschr. Nr. 33 p. 1519 1913.
- 133) LOMER, Zur Frage der Heilbarkeit des Karzinoms, Zeitschr. f. Geb. 1905.
- 134) LUBARSCH, III. Referat über die Genese des Karzinoms, Verhdlg. d. deutsch. path. Gesellsch. Kiel 12. Tagung p. 32 1908.
- 135) —, Unsere Kenntnisse über das Vorkommen und die Schicksale embryonal versprengter Keime und embryonaler Gewebsmißbildungen, XVI. internat. Kongr. d. Med. zu Budapest Sekt. III p. 97 1909.
- 136) —, Die Bedeutung des Traumas für Entstehung und Wachstum krankhafter Gewächse, Med. Klinik Nr. 41 p. 1651 1912.
- 137) MARCHAND, Über die Beziehungen der pathologischen Anatomie zur Entwicklungsgeschichte, besonders zur Keimblattlehre, Verhdlg. d. deutsch. path. Gesellsch. zu München 2. Tagung p. 38 1899.
- 138) —, Über Gewebswucherung und Geschwulstbildung mit Rücksicht auf die parasitäre Ätiologie der Karzinome, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 39 u. 40 1902.
- 139) —, Umfrage über die Ätiologie des Krebses, Med. Klinik Nr. 17, 20 u. 22 1905.
- 140) —, Die tierischen Parasiten des Menschen, Krehl-Marchand, Handb. d. allgem. Path., S. Hirzel, Bd. 1 p. 340 1908.
- 141) METZNER, Über einen Fall von Struma mit multiplen Knochenmetastasen, Inaug.-Diss. Marburg 1894.
- 142) MEYER, ROB., Über embryonale Gewebseinschlüsse in den weiblichen Genitalien und ihre Bedeutung für die Pathologie dieser Organe, Lubarsch-Ostertag's Ergebn. Jahrg. IX Abt. 2 1905.
- 143) —, Über embryonale Gewebsanomalien und ihre pathologische Bedeutung im allgemeinen und solche des männlichen Genitalapparates im besonderen, Lubarsch-Ostertag's Ergebn. Jahrg. XV Abt. I 1911.
- 144) —, Zur Kenntnis der normalen und abnormen embryonalen Gewebseinschlüsse und ihre pathologische Bedeutung, Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie Bd. 71 p. 221.
- 145) MEYER-ROCHA LIMA-WERNER, Untersuchungen über Verruga peruviana, Münch. med. Wochenschr. Nr. 14 p. 739 1913.
- 146) MÜLLER, E., Über die Heterolyse durch Krebsgewebe und deren Bedeutung für Geschwulstwachstum und Geschwulstkachexie, Zentralbl. f. innere Med. p. 89 1909.

- 147) NEVES, Untersuchungen vorgenommen im Jahre 1904 in den überseeischen portugiesischen Provinzen, um die Zahl der in ärztl. Behandlung befindlichen Krebskranken festzustellen, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 8 p. 239 1910.
- 148) NEUBERG, Chemische Pathologie der Krebse und Dryskrasie, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 10 p. 55 1911.
- 149) NEUSSER, Die Erkrankung der Nebennieren, Nothnagel's Handb. d. spez. Path. u. Ther. Bd. 18 Teil 3 1897.
- 150) NOVELL, Experimentelle Krebsforschung, Zentralbl. f. Path. Bd. 24 Nr. 15 1913.
- 151) ORTH, Die Morphologie der Krebse und die parasitäre Theorie, Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 11 u. 12 1905.
- 152) —, Präkarzinomatöse Krankheiten und künstliche Krebse, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 10 p. 42 1911.
- 153) OELLER u. STEPHAN, Klinische Studien mit dem Dialysierverfahren nach ABDERHALDEN, Münch. med. Wochenschr. p. 12 u. 75 1914.
- 154) —, Klinische Studien mit dem Dialysierverfahren nach ABDERHALDEN. II. Mitteilung. Die serologische Tumordiagnose, Münch. med. Wochenschr. Nr. 11 p. 579 1914.
- 155) PALTAUF, Verhdlg. der k. k. Gesellsch. d. Ärzte Wiens, Sitzung v. 25. IV. 1913, Wien. klin. Wochenschr. p. 729 1913.
- 156) PAYR, Pathogenese und pathologische Anatomie des runden Magengeschwürs, Verhdlg. d. deutsch. path. Gesellsch. zu Erlangen 14. Tagung p. 178 1910.
- 157) PEIPER, Über Geschwülste in Deutschlands Kolonien, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 12 p. 291 1912.
- 158) PHILIPP, Über Krebsbildungen im Kindesalter, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 5 p. 326 1907.
- 159) PINKUSS, Weitere Erfahrungen über serologische Diagnostik, Verlauf und Behandlung des Karzinoms, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 2 u. 3 1912.
- 160) PODWYSSOTZKY, Zur Frage über die formativen Reize. Riesenzellgranulom durch Kieselgur hervorgerufen, Ziegler's Beitr. Bd. 47 1910.
- 161) PRYM, Vollständige Entfernung eines Carcinoma uteri durch Probeauskratzung, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 26 p. 1247 1913.
- 162) REINKE, Experimentelle Erforschung an Säugetieren über Erzeugung künstlicher Blastome, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 13 1913.
- 163) RIBBERT, Das Wesen der Krankheit, F. Cohen Bonn 1909.
- 164) —, Das Karzinom des Menschen. Sein Bau, sein Wachstum, seine Entstehung, F. Cohen Bonn 1911.
- 165) RIEDEL, Diskussion zu dem Vortrage v. EISELSBERG's: Über Knochenmetastasen des Schilddrüsenkrebses, Verhdlg. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir. 22. Kongr. zu Berlin p. 87 1893.
- 166) RISLEY, The Treatment of Cancer with Body Fluids and Cancerous Ascitic Fluids, The Journ. of the American Med. Association, Vol. 46 p. 1383 1911.
- 167) RÖSSE, Die Rolle der Hyperämie und des Alters in der Geschwulstlehre, Münch. med. Wochenschr. p. 1330, 1392 u. 1435 1904.
- 168) ROUS, PEYTON, A Sarcoma of the Fowl Transmissible by an Agent Separable from the Tumor Cells, The Journ. of Experim. Medic. Bd. 13 Nr. 4 1911 (s. auch Vol. 15 Nr. 3 1912).
- 169) ROUS, PEYTON and MURPHY, J. B., Tumor Implantations in the Developing Embryo, Experiments with a Transmissible Tumor of the Fowl, The Journ. of American Med. Association Vol. 56 Nr. 10 p. 741 1911.
- 170) ROUX, W., Demonstration versprengter persistierender Furchungszellen in den Geweben von Embryonen, Bericht über die Verhdlg. der Sekt. f. allgem. Path. usw. auf der 66. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte in Wien 1894, Zentralbl. f. allgem. Path. Bd. 5 p. 858 1894.
- 171) RUES, LUDW., Ein Beitrag zur Frage der Spät-, Rezidiv- und Metastasenbildung der bösartigen Geschwülste, Inaug.-Diss. Erlangen 1911.
- 172) RÜLF, Die physiologischen Voraussetzungen der ätiologischen Krebsforschung, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 7 p. 126 1909.
- 173) SALTZMANN, Studien über Magenkrebs, Arb. aus d. path. Institut zu Helsingfors Neue Folge Bd. 1 1913.
- 174) SANFELICE, Über Toxine und Antitoxine der Blastomyceten in bezug auf die Ätiologie und Behandlung der bösartigen Geschwülste, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 7 p. 564 1909.
- 175) SAUL, Beziehungen der Helminthen und Acari zur Geschwulstetiologie, Zentralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 71 p. 59 1913.

- 176) SCHMIDT, M. B., Die Verbreitungswege des Karzinoms und die Beziehungen generalisierter Sarkome zu den leukämischen Neubildungen, G. Fischer Jena 1903.
- 177) SCHMIDT, O., Über einen protozoenähnlichen Mikroorganismus in malignen Tumoren und durch diesen erzeugte transplantierbare Geschwulstformen beim Tiere, Münch. med. Wochenschr. p. 162 1906.
- 178) SCHMIDT, Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Entwicklung von Amphibieneiern, Archiv f. mikr. Anat. Bd. 71 p. 248 1908.
- 179) SCHOTTLAENDER und KERMAUNER, Zur Kenntnis des Uteruskarzinoms, S. Karger Berlin 1912.
- 180) SCHREIBER und WENGLER, Über Wirkungen des Scharlachöls auf die Netzhaut. Mitosenbildungen der Ganglienzellen, Zentralbl. f. allgem. Path. Bd. 19 p. 529 1908.
- 181) SCHWALBE, Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, G. Fischer Jena.
- 182) SIMMONDS, Über das Carcinoma sarcomatodes, insbesondere der Schilddrüse, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 13 p. 307 1913.
- 183) SIMON, Sarkomentwicklung auf einer Narbe, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 10 p. 210 1911.
- 184) STIEVE, Transplantationsversuche mit dem experimentell erzeugten Riesenzellgranulom, Ziegler's Beitr. Bd. 54 p. 415 1912.
- 185) STOEBER, Experimentelle Untersuchung über die Erzeugung atypischer Epithelwucherungen, Münch. med. Wochenschr. p. 129 1909.
- 186) —, Die Erzeugung atypischer Epithelwucherungen durch Injektion von Scharlachöl und Amidoazotoluolöl in das subkutane Gewebe des Menschen, Münch. med. Wochenschr. p. 739 1910.
- 187) STOEBER und WACKER, Ein weiterer Beitrag zur Erzeugung atypischer Epithelwucherungen mit Eiweißfäulnisprodukten, Münch. med. Wochenschr. p. 947 1910.
- 188) STRAUCH, Übertragungsversuche von Mäusekarzinom auf Kaninchen, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 12 p. 577 1912.
- 189) —, Experimentelle Übertragung von Geschwulstzellen, Berlin. klin. Wochenschr. p. 1425 1913.
- 190) THEILHABER, A. u. F., Zusammenhang von Krebs und Narbe, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 9 p. 555 1910.
- 191) —, Zur Lehre vom Zusammenhang von Entzündung und Krebs, Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 7 1911.
- 192) THEILHABER und GREISCHER, Zur Ätiologie der Karzinome, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 9 p. 530 1910.
- 193) TSUNODA, Über die Beziehungen des Demodex folliculorum zum Mammakrebs, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 8 p. 489 1910.
- 194) UHLENHUTH, HAENDEL, STEFFENHAGEN, Experimentelle Untersuchungen über Rattensarkom, Arb. aus dem kais. Gesundheitsamt Bd. 36 Heft 4 1911.
- 195) UNNA, Biochemie der Haut, G. Fischer Jena 1913.
- 196) VERSÉ, Über die Histogenese der Schleimhautkarzinome, Verhdlg. d. deutsch. path. Gesellsch. zu Kiel 12. Tagung p. 95 1908.
- 197) —, Über die Entstehung, den Bau und das Wachstum der Polypen, Adenome und Karzinome des Magen-Darmkanals, S. Hirzel Leipzig 1908.
- 198) —, Über die Entstehung von Karzinomen aus altem Ulcus ventriculi und bei Polyposis ventriculi, Verhdlg. d. deutsch. path. Gesellsch. zu Leipzig 13. Tagung p. 374 1909.
- 199) —, Diskussion zu dem Vortrag v. GAZA: „Über Karzinom des Wurmfortsatzes“, Sitzung d. med. Gesellsch. zu Leipzig v. 1. II. 1910, Münch. med. Wochenschr. Nr. 19 1910 (abgedruckt nur in den Sitzungsberichten der Gesellschaft).
- 200) —, Über einen Fall von allgemeiner Blastomykose beim Menschen, Verhdlg. d. med. Gesellsch. zu Leipzig, Sitzung v. 3. III. 1914, Münch. med. Wochenschr. Nr. 14 p. 795 1914.
- 201) WACKER, Neuere Ergebnisse in der Erforschung des Chemismus des Karzinoms, Würzburger Abhdlg. Bd. 11 p. 127 1910.
- 202) WACKER und SCHMINCKE, Experimentelle Untersuchungen zur kausalen Genese atypischer Epithelwucherungen, Münch. med. Wochenschr. p. 1607 1911.
- 203) v. WASIELEWSKI und WÜLKER, Zur Beurteilung der Schmidt'schen Krebshypothese, Münch. med. Wochenschr. p. 421 1912.
- 204) WERNER, R., Zur Pathogenese der malignen Tumoren, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 8 p. 305 1910.

- 205) WERNER und v. WINIWARTER, Über die Schwangerschaftsreaktion nach ABDERHALDEN, Wien. klin. Wochenschr. p. 1841 1913.
206) WINKLER, Beiträge zur Neoplasmenfrage, Verhdlg. d. Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Ärzte zu Wien 1913, Autoreferat im Zentralbl. f. allgem. Path. p. 968 1913.
207) WHITE, CH. P., Experiments on Cell Proliferation and Autoplasia, The Journ. of Pathology and Bakteriology Vol. 14 p. 450 1910.
208) WILLIAMS, ROGER, The Natural History of Cancer, William Heinemann London 1908.
-

Erklärung der Tafel.

Fibrombildung (*f*) in der Schwanzflosse und mäßige ödematöse Auftreibung des Körpers einer 10 Wochen alten Larve von *Pelobates fuscus* nach zweimonatlicher Röntgenbestrahlung (vgl. Text p. 54 und Anmerkung 40 p. 79).



No. 1.



No. 2.

THE HISTORY OF THE

1707

1707

THE HISTORY OF THE

Die Hodgkinsche Krankheit. Von Dr. K. Ziegler, Privatdozent in Breslau.
Mit 4 Abbildungen und 9 Kurven im Text und
5 lithogr. Tafeln. 1911. (IX, 264 S. gr. 8°.) Preis: 9 Mark.

Berliner klin. Wochenschrift, 1911, Nr. 41:

Die von Sternberg inaugurierte Trennung der histologisch den Granulationsgeschwülsten ähnelnden malignen Lymphome von dem Sammelurium der sog. Pseudoleukämie oder besser Aleukämie und die Weiterbildung seiner Anschauung von einer „eigenartigen Form der Tuberkulose“ zum „malignen Granulom“ mit besonderer noch nicht näher bekannter Ätiologie, für welches dann Chiari den alten Namen der Hodgkinschen Krankheit reserviert wissen will, findet in Ziegler einen berufenen Vertreter. Auf Grund der Untersuchung von nicht weniger als 70 eigenen Fällen und einer wohl erschöpfenden Verwertung der Literatur hält er es jetzt für möglich, ein gut abgrenzbares anatomisches und auch klinisches Bild der Hodgkinschen Krankheit zu geben. Da Verfasser demnächst in diesen Blättern selbst seine Ansichten darlegen wird, so können wir unterlassen, sie hier ausführlicher wiederzugeben und uns auf den Hinweis beschränken, daß ein so großes Material einer immerhin selteneren Krankheit wohl nicht leicht einen Bearbeiter gefunden, der dafür in pathologischer und klinischer Hinsicht gleichermaßen geeignet gewesen wäre und es mit solcher Sorgfalt und Kritik behandelt hat, daß daraus ein wesentlicher Fortschritt für die Lehre von der „Pseudoleukämie“ erhofft werden kann und ein Buch zustande gekommen ist, das für jeden, der sich mit diesen Dingen befassen will, unentbehrlich sein wird.

Hans Kohn.

Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Von Th. Boveri, Prof.
a. d. Universität Würzburg. Mit 2 Abbildungen im Text. 1914. Preis: 1 Mark 50 Pf.

Die Frage der Entstehung maligner Tumoren ist ebenso bedeutungsvoll wie sie schwer zu lösen ist. Schon vor 10 Jahren hat der hervorragende Würzburger Zoologe an die Ergebnisse seiner Versuche über die Entwicklung doppeltbefruchteter Seeigelleier die Vermutung angeknüpft, daß maligne Tumoren die Folge eines gewissen abnormen Chromosomenbestandes sein könnten, wie er unter Umständen durch mehrpolige Mitosen entstehen kann. Wenn Boveri diesen oft aufgetauchten, aber immer wieder verworfenen Gedanken jetzt aufs neue diskutiert, so hat er dafür besonders gewichtige Gründe. Als Biologe behandelt er das Geschwulstproblem als ein Zellenproblem und es erscheint von vornherein sehr wohl möglich, daß ein Biologe, der gewisse Lebenserscheinungen der Zellen zu ergründen sucht, auf Eigenschaften geführt wird, die aus dem Studium der Tumoren selbst nicht entnommen werden können und doch deren Wesen ausmachen. So darf diese Schrift auf ganz besonderes Interesse in allen Kreisen der Naturforscher wie der Pathologen und Aerzte rechnen.

Die eitrigen Entzündungen des Eileiters. Histologische Untersuchungen
von Dr. Herm. Schridde,
a. o. Prof. an der Universität Freiburg i. Br. Mit 5 Tafeln. 1910. Preis: 7 Mark.

Die ortsfremden Epithelgewebe des Menschen. Untersuchungen und
Betrachtungen. Von
Dr. H. Schridde, Privatdozent (jetzt a. o. Prof.) für allgemeine Pathologie
und pathologische Anatomie in Freiburg i. Br. Mit 21 Figuren im Text.
(„Sammlung anatomischer und physiologischer Vorträge und Aufsätze“. Heft 6.)
1909. Preis: 1 Mark 60 Pf.

Der physiologische Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben.
Von Prof. Dr. Leon Asher, Bern. („Sammlung anatomischer und physiologischer Vorträge und Aufsätze“. Fünftes Heft.) 1909. Preis: 1 Mark 20 Pf.

Experimentelle Untersuchungen über die Neubildung von Bindegewebe. Von Dr. A. Maximow, Kaiserlich russischer Stabsarzt. Mit 13 Tafeln
und 1 Textfigur. („Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur
allgemeinen Pathologie“. Supplement V.) 1902. Preis: 20 Mark.

Die Plasmazellen. Von Prof. Dr. Josef Schaffer, Wien. („Sammlung anatomischer und physiologischer Vorträge und Aufsätze“. Heft 8.)
1910. Preis: 1 Mark 20 Pf.

Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. Unter Mitwirkung der hervorragendsten Gelehrten herausgegeben von Prof. Dr. med. et phil. Carl Oppenheimer in Berlin.

Zweiter Band, erste Hälfte. **Biochemie der Zelle.** Mit 12 Abbildungen. 1910. Preis: 24 Mark 50 Pf., geb. 27 Mark.

Inhalt: **A. Biochemie der Zelle.** 1. Physikalische Chemie der Zelle. Von Prof. Dr. Karl Spiro, Straßburg i. Els. — 2. Die künstliche Parthenogenese. Von Prof. Jacques Loeb in Berkeley (Calif.). — 3. Ueber physiologische Ionenwirkung, insbesondere die Bedeutung der Na, Ca- und K-Ionen. Von demselben. — 4. Der Stoffwechsel und Energiewechsel der Zelle und der Einzelligen. Von Prof. Martin Jacoby, Berlin. — 5. Die Theorie des Färbeprozesses. Von Prof. Dr. L. Michaelis, Berlin. — 6. Das Protoplasma als chemisches System. Von Dr. A. Kanitz, Dessau. — 7. Blutkörperchen, Spermatozoen. Von demselben. — **B. Spezifische Bindung der Antikörper.** 1. Antigene und Antikörper, unter besonderer Berücksichtigung der Toxinwirkung und der antitoxischen Immunität. Von Prof. Dr. Hans Sachs, Frankfurt a. M. — 2. Ueber Antitoxine und ihre Beziehungen zu den Toxinen. Von Prof. Dr. C. Oppenheimer, Berlin. — 3. Physikalische Chemie der Toxin-Antitoxinbildung. Von Prof. Dr. L. Michaelis, Berlin. — 4. Hämagglutination und Hämolyse. Von Priv.-Doz. Dr. K. Landsteiner, Wien. — 5. Immunität gegen Körperzellen und Neubildungen (Cytotoxine). Von demselben. — 6. Die Präzipitine. Von Prof. Dr. L. Michaelis, Berlin. — 7. Bakterien-Agglutinine und Präzipitine. Von Prof. Dr. Paul Th. Müller, Graz. — 8. Immunität gegen Bakterien. Von demselben. — 9. Anaphylaxie. Von Prof. Dr. L. Michaelis, Berlin. — 10. Antifermente. Von demselben. — Sachregister.

Zweiter Band, zweite Hälfte. **Chemie und chemische Funktion der Gewebe und Organe.** Mit 1 Abbildung. 1909. Preis: 14 Mark, geb. 16 Mark.

Inhalt: **A. Blut und Lymphe.** 1. Physikalische Chemie des Blutes und der Lymphe. Von Prof. Dr. R. Höber, Kiel. — 2. Blutgerinnung. Von Prof. Dr. P. Morawitz, Freiburg i. Br. — 3. Blutplasma und Serum. Von demselben. — 4. Bildung der Lymphe. Von Prof. Dr. R. Magnus, Utrecht. — 5. Chemie der Lymphe. Von Dr. H. Gerhartz, Berlin. — 6. Exsudate und Transsudate. Von demselben. — 7. Postembryonale Organe der Blutzellenbildung. Von demselben. — **B. Stützgewebe, Integumente und Muskelgewebe.** 1. Stützgewebe und Integumente der Wirbeltiere. Von Prof. Dr. H. Aron, Manila, P.-I. — 2. Stützgewebe und Integumente niederer Tiere. Von Prof. Dr. F. N. Schulz, Jena. — 3. Muskelgewebe. Von Prof. Dr. O. v. Fürth, Wien. — **C. Nerven und Sinnesorgane.** 1. Chemie des Zentralnervensystems. Von Dr. G. Peritz, Berlin. — 2. Chemie des Augapfels. Von Dr. K. Steindorff, Berlin. — **D. Chemie der Lunge.** Von Dr. L. Pincussohn, Berlin. — **E. Chemie der Neubildungen.** Von Prof. Dr. C. Neuberg, Berlin. — Sachregister.

Plasma und Zelle. Allgemeine Anatomie der lebendigen Masse. Bearbeitet von Prof. Dr. Martin Heidenhain in Tübingen.

Erste Lieferung: **Die Grundlagen der mikroskopischen Anatomie, die Kerne, die Zentren und die Granulalehre.** Mit 276 teilweise farbigen Abbildungen im Text. 1907. Preis: 20 Mark, geb. 21 Mark 50 Pf.

Zweite Lieferung: **Die kontraktile Substanz, die nervöse Substanz, die Fadengerüstlehre und ihre Objekte.** Mit 1 lithogr. Tafel und 395 teilweise farbigen Abbildungen im Text. 1911. Preis: 23 Mark, geb. 24 Mark 50 Pf.

Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie, Bd. 28, Heft 1:

Der Verf. bewältigt seine Aufgabe teils durch scharf umrissene Fragestellung und klare Disposition, teils durch geschickte Vereinigung der anatomischen und physiologischen Betrachtungsweise so vortrefflich, daß die Lektüre des Buches geradezu fesselnd zu nennen ist. Für die kritische Sichtung und Verarbeitung des Materiales nicht weniger, als für die Erkennung und Präzisierung noch offener Fragen kommt dem Verf. die große persönliche Erfahrung zustatten. . . . Diesem muß noch hinzugefügt werden, daß der Verf. seine Leser Schritt vor Schritt auf die Tatsachen hinweist, die seine Histomeren- und Protomeren-theorie zu stützen geeignet sind. Mag man sich nun hierin auf seine Seite stellen oder nicht, so hat der Verf. doch jedenfalls ein Werk geschaffen, das Lehrende wie Lernende über die behandelte komplizierte Materie leicht und vollständig orientiert.

Eisler (Halle a. S.).