VI.

Der Ursachenkomplex der organotypen Tumorengnese. Die Entstehung des Krebses.

**Herrn Geheimrat Schütz-Berlin, unserem Meister der Veterinär-
Pathologie, zu seinem 50jährigen Berufsjubiläum**

gewidmet von

seinem dankbaren Schüler **Dr. Alfred Jaeger** (Frankfurt a. M.).

Die Geschwulstforschung der letzten Jahre hat mehr und mehr die Anschauung gefestigt, dass der Ursachenkomplex der tumormässigen Zellwucherung sich auf chemischer Basis abspielen müsse. Eine Reihe von Ueberlegungsgründen wie experimentell erhobener Tatsachen erbrachten hierfür ein eindeutiges Beweismaterial. Dagegen vermochte man über das Wesen dieser in der Tumorengnese wirksamen chemischen Kräfte nicht einmal einer Vermutung Raum zu geben. In dieser Richtung habe ich eine Reihe von Untersuchungen durchführen können, deren Ergebnisse, wie ich glaube, einen tiefen Einblick in den Chemismus der auslösenden Faktoren blastomatösen Wachstums gewähren.

Eugen Albrecht war es, der in zahlreichen Arbeiten mit allem Nachdruck darauf hingewiesen hatte, dass die Summe der Erscheinungen, die die Blastomentwicklung charakterisierten, nur aus einem Vergleich mit den Vorgängen der normalen Ontogenese zu verstehen wären, dass Tumorbildung und Organbildung im Wesen analoge Lebenserscheinungen darstellten. Noch in seinem letzten Vortrag auf dem Dermatologenkongress in Frankfurt a. M. erklärte er, dass er nicht eher ruhen wollte, bis das entwicklungsmechanische Prinzip der Tumorengnese volle Anerkennung gefunden hätte. Bei dieser theoretischen Erkenntnis des formalen Geschwulstwachstums ist es dann geblieben. Der weitere Weg, sie nunmehr auch für die Erklärung der Kausalität des Prozesses nutzbar zu machen, blieb gesperrt. Nirgends boten sich Anhaltspunkte, die die Auslösung des tumorbildenden Mechanismus im Rahmen der wirksamen Kräfte der Organogenese einer Deutung zugänglich machen konnten. Dazu kam, dass die Erscheinungsformen der Blastome gegenüber dem Typus der Organbildung doch gewisse Abweichungen aufwiesen,

die wesentlich genug waren, um das Verständnis ihres organoiden Charakters zu erschweren, sogar die völlige Identifizierung beider Gestaltungsvorgänge als fraglich erscheinen zu lassen.

Unter diesen Umständen war gewissermassen die Voraussetzung für eine gesicherte Betrachtungsweise der Tumoren als „Organoide“ erfüllt, als sich mir solche in einer Entwicklung boten, deren Ausdruck, abgesehen eben von der abnormen Wucherung, sich formativ wie funktionell in nichts unterschied von jenem scharf gezeichneten Bildungsprozess, wie er dem ontogenetischen Werdegang der Organe eigen ist. Damit war der Konflikt in der entwicklungsmechanischen Auffassung der Blastome, der aus dem bisherigen Mangel dieser Identität resultierte, behoben.¹⁾

Das Problem in entwicklungsmechanischer Fragestellung.

Es handelte sich um ein Talgdrüsenadenom und ein Analdrüsenkarzinom beim Hund, über die ich in Virchows Archiv Bd. 199 des näheren berichtet habe. In dem ersteren, das den Umfang eines grossen Apfels aufwies, vollzog sich das Tumorwachstum genau in denselben Bahnen, wie sich embryonal die Mechanik der Talgdrüsenbildung gestaltet: durch Aussprossung normalbreiter Epithelbalken, die stets schräg nach abwärts in einem ganz bestimmten Winkel gegen den Wurzelstrang gerichtet waren, woran sich in den aufquellenden Endstücken der typische Sekretionsprozess durch Verfettung der zentralen Zellen schloss: Normale Gestaltungsvorgänge, nur dass sie scheinbar ohne Veranlassung unaufhaltsam sich wiederholten und so eine tumor-mässige Leistung zeitigten.

Die analogen Momente beherrschten die Erscheinungsformen des Analdrüsenkarzinoms. Auch hier kam es bei der schrankenlosen Wucherung ganz gesetzmässig immer und immer wieder zur Ausbildung jener eng aneinander gefügten, würfelförmigen Epithelkomplexe mit der charakteristischen peripheren, proliferativen Keimzellenschicht und der Verfettung der weiterhin sich zu Talgdrüsenzellen ausdifferenzierenden Epithelien, wie es die embryonale Entwicklung der Analdrüsen aufweist. Lediglich aus dem exzessiven Umfang, den hier die Zellproliferation annimmt, leiten sich gewisse Differenzpunkte her, die in grösseren Ausmassen der den Tumor zusammensetzenden Parenchymfelder ihren Ausdruck finden.

1) Ich muss den Leser bitten, mir zunächst einmal auf das Gebiet entwicklungsmechanischer Fragestellung im Geschwulstproblem folgen zu wollen. Wir werden so von dem Wesen der Tumoren eine Vorstellung gewinnen, die sich restlos einfügt dem Ursachenkomplex, wie er sich uns für die Tumorengnese öffnen wird.

Die Gleichsinnigkeit im Entwicklungsgeschehen geht sogar so weit, dass das Krebsgewebe bei seiner progressiven Ausbreitung die Bahnen innehält, die sein System, die Zellart seines Ausgangsortes, embryonal betritt: Wie die ontogenetische Entfaltung der Analdrüsen an das lockere Unterhautbindegewebe gebunden ist, so schreitet der carcinomatöse Prozess auch hier immer nur im lockeren Stützgewebe des retroperitonealen Teils der Beckenhöhle fort, unter Destruierung der Beckenmuskulatur. Dagegen bleiben die festgefügtten Hüllen der regionären Organe — Rektum, Blase u. s. w. — verschont.

Im Rahmen der Tumorenbiologie charakterisieren sich demnach die beiden Geschwülste durch den weitgehendsten Parallelismus mit dem Wesen ihrer Ausgangsorgane. Wenn wir auch sonst bei den Blastomen in dieser Richtung eine auffallende Organisation in gesetzmässiger Formenentwicklung beobachten, so haben wir diese doch nicht zu jener Identität mit dem embryonalen Geschehen fortschreiten sehen, wie in den vorliegenden Fällen. Wie vollkommen gleichwertig mit den normalwirkenden Wachstumsfaktoren der Mechanismus hier operiert, offenbart sich uns daraus, dass selbst bei der malignen progressiven Entwicklung des Analdrüsenkarzinoms in dem formalen Ablauf seiner Genese immer wieder die genetischen Vorstufen der Talgdrüsenepithelien — in der basalen Keimzellenschicht genau nach embryonalem Muster repetieren, desgleichen ihre nachfolgende Ausdifferenzierung. Die spezifische Differenzierungspotenz der carcinomatös wuchernden, embryonalen Zellen¹⁾, — die allein die carcinomatöse Wucherung leisten, nicht die vollentwickelten Drüsenepithelien —, ist also trotz der proliferativen malignen Gewebsentartung völlig erhalten geblieben. Der carcinomatöse Prozess beschränkt sich nicht auf die Wucherung an sich, sondern die maligne Gewebsproliferation schliesst immer erst wieder mit der funktionellen Ausdifferenzierung der wuchernden Keimzellen ab; sie bleibt nicht bei der einfachen Zellteilung stehen: das Prototyp eines organoïden Geschehens.

Bemerkenswerterweise handelt es sich hier beide Male um Talgdrüsenbildungen, wenn sie auch in der Art ihres Entwicklungsganges wie des Sekrets ein wenig variieren. Aber hier wie dort sind es Drüsen, die sich aus dem Ektodermepithel zu prinzipiell gleichgearteter Funktion differenziert haben. Jedenfalls ist diese Differenzierung hier, wo die Zellen zugleich mit ihrer physiologischen Tätigkeit dem Untergang anheimfallen, weit niedriger, als sie die aus dem inneren Keimblatt hervorgegangenen Drüsenelemente aufzuweisen haben, die bestimmte, ihnen von

1) Darunter verstehe ich solche Zellen, die einen niedrigeren Differenzierungsgrad aufweisen, wie die spezifischen, die ausgebildeten Zellen des betreffenden Organs: also ein relativer Begriff.

aussen gebotene Stoffe — meistens synthetisch — umwandeln. In diesem verhältnismässig niedrigen Entwicklungsniveau der Zelle scheint mir der Umstand begründet zu sein, dass es gerade Talgdrüsentumoren sind, die bei ihrem pathologischen Wachstum den organogenen Gestaltungsprozess in so vollendeter Weise zum Ausdruck bringen. Dieser erfordert hier nicht jene Ansprüche an den formativ wirkenden Mechanismus wie bei den funktionell vorgeschrittenen Drüsenzellen des Entoderm, bzw. bei deren Tumoren, die ja den Organbau nur unvollkommen entwickeln. Denn überall in der Organogenese stehen morphologische und funktionelle Bildungsvorgänge in dem Grade ihrer Entwicklung in engstem Kausalverhältnis (Roux): Mit der höheren Differenzierung eines Gewebes wird sein Wachstumsmodus komplizierter und umgekehrt. Es ist aber verständlich, dass ein einfach gefügter Organbau, wie der der Talgdrüsenbildungen, viel eher die Möglichkeit hat, sich bei dem blastomatösen Prozess durchzusetzen, als ein weitgehend differenzierter. Wir werden zu dieser Vorstellung später auch noch in anderem Zusammenhang und in anderer Beweisführung gelangen.

Wenn wir nun sehen, dass sich das Wesen des tumorbildenden Prozesses in dieser Vollkommenheit mit den embryonalen Entwicklungsvorgängen identifiziert, im Analdrüsenkrebs sogar das Ziel einer bösartigen Wucherung immer wieder die funktionelle Ausdifferenzierung der carcinomatös entarteten Keimzellen ist, so ergibt sich die zwingende Notwendigkeit, dass wir für dieses pathologische Wachstum auch die gleiche Kausalität in Anspruch zu nehmen haben, wie sie den ontogenetischen Bildungsvorgängen zugrunde liegt. Prinzipiell anders geartete Kräfte können es nicht sein, denn bei der Kompliziertheit im Mechanismus des organischen Werdens verbietet sich die Möglichkeit von vornherein, dass von verschiedenen Ursachen sich ein gleicher Effekt herleiten könnte, d. i. die völlige Uebereinstimmung in den formalen Erscheinungen des tumorbildenden Prozesses und des embryonalen Werdegangs des betroffenen Organs. Auch die gestaltenden Faktoren müssen hier wie dort sich in ihrem Wesen gleichkommen. Pathologisch sind diese bei der Tumorbildung nur insofern, als sie hier nicht zwecknotwendig, — wie bei ihrem physiologischen Auftreten während der Organentwicklung in früher Embryonalzeit —, ihre Wirkung ausüben: dass sie in die Biologie des Organismus wieder zu einer Zeit eintreten, wo er ihrer nicht mehr bedarf.

Aber auch dieses *primum movens* der Tumorentwicklung: der unzeitgemässe Wachstumsimpuls, kann sich nur aus einer Analyse des organogenetischen Geschehens ergeben. Beanspruchen die wirksamen Kräfte selbst eine gemeinsame Auffassung, so können auch ihre ursächlichen Beziehungen nicht wesensverschieden sein:

Das kausale Moment, welches dort physiologisch mit Beginn des organotypen Wachstums¹⁾ in der Ontogenese die selbständige Wucherung der Zellen bedingt, das hier die pathologische Auslösung dieser gleichen selbständigen proliferativen Zellqualität mit dem Ausgang in organoide Tumorbildung bewirkt.

Diese Erkenntnis muss ersichtlich auch der Auffassung aller anderen Blastome dienen. Alle Geschwülste zeigen typischen Organbau, der dem ihres Entwicklungsortes oft weitgehend nahe kommt. Diese allgemeinen formativen Gesetzmässigkeiten müssen also im Prinzip ihrer auslösenden und gestaltenden Faktoren, jenen eben erörterten zwei Momenten unserer Fragestellung, einer gemeinsamen Formel unterliegen. Und wenn fast alle Geschwülste formativ wie funktionell eine gewisse Atypie gegenüber dem normalen Ausgangsgewebe an den Tag legen, so wird sich uns im späteren diese Differenz ebenso zwanglos aus der organoïden Betrachtungsweise der Blastome erklären, wie sie uns oben die Identität verständlich machte, die grade die Entwicklung der Talgdrüsentumoren mit dem embryonalen Geschehen aufwies.

Und noch ein Weiteres über die organoïde Sphäre der Tumorenbiologie, denn es kommt mir darauf an, hier zunächst einmal an einem möglichst vielseitigen Material den organotypen Entwicklungsgang der Geschwülste darzulegen, weil er uns eine Bestätigung jener Erkenntnis bietet, die wir von den Ursachen der Krebsentstehung gewinnen werden. In Virchows Archiv, Bd. 199 habe ich über die Mammablastome des Hundes berichtet. Bedeutsamerweise betätigte sich hier in den drei Fällen, wo die Geschwülste multipel auftraten, die organogenetische Wirkungsweise im Beginn des tumorbildenden Prozesses, wie ich noch des ausführlicheren darlegen werde, ganz analog auch im weiteren Verlauf seiner blastomatösen Entwicklung: der tumorbildende Mechanismus zeitigte im Anschluss an die primären cystadenomatösen Bildungsvorgänge sekundär einen myxomatösen, einen knorpiligen, einen knöchernen und einen sarkomatösen Geschwulstanteil. Es liessen sich die bindenden Schlüsse

1) Wie ich später noch des näheren ausführen werde, sind in der embryonalen Entwicklung drei Wachstumsperioden zu unterscheiden, unter Zugrundelegung des Prinzips selbständigen, bzw. abhängigen Wachstums der Teile im Organismus: 1. Keimblätterperiode, 2. organotype Wachstumsperiode, die allein den Begriff der Organogenese leistet, 3. korrelatives Wachstum. Bei 1 und 3 vollzieht sich die Massenentfaltung unter der Wirkung gegenseitiger Wachstums-korrelationen der einzelnen Teile im Organismus. Nur 2, das organotype Wachstum, bedeutet eine selbständige Zellwucherung, zu der der tumorbildende Prozess sichtlich die Parallelerscheinung stellt.

ziehen, dass diese Erscheinungsformen keinesfalls mit einer embryonalen Keimversprengung zu erklären waren. Es konnte eindeutig der Nachweis geführt werden, dass sie sich einheitlich in den Rahmen organoïder Gestaltungsvorgänge des Mesenchymsystems einfügten: Die Einleitung für das Ganze war mit einer Entdifferenzierung des Bindegewebes gegeben, die auf die Einwirkungen des benachbarten adenomatösen Epithels zu beziehen war. Mit der Rückkehr in den embryonalen, d. h. indifferenten Zustand ist dem Bindegewebe die Möglichkeit gegeben, nunmehr die verschiedenen Differenzierungsmöglichkeiten seiner embryonalen Ausgangselemente in der Knorpel- und Knochenbildung zu entfalten. Von den beiden anderen neoplastischen Geschwulstanteilen bedeutet die myxomatöse Komponente an sich ein unreifes Gewebe, das Sarkom erfährt als solches eine proliferative Destruktion, worauf ich noch des näheren zurückkommen werde. Dass das letztere aber trotzdem der organoïden Entwicklungsmöglichkeiten nicht verlustig gegangen ist, bewies die spätere Differenzierung von Knorpelzellen aus dem Sarkomgewebe heraus. Auch in dieser Aktivierung ontogenetischer Reaktionsweisen offenbarte sich wieder ein organoïder Bildungsmechanismus in der Sarkombiologie. Es sind also vier Bildungspotenzen der aus der Entdifferenzierung hervorgegangenen indifferenten Zellmassen in Aktion getreten, so dass wir diesen Teil der Tumorentwicklung in der histologischen Divergenz der Zellen als histogenetisch einheitlich vor uns sehen. Dadurch, dass diese Vorgänge die Rückkehr der Bindegewebelemente zu dem embryonalen, d. h. indifferenten Typus zum Ausgang nehmen, erhalten sie alle eine gemeinsame kausale Verknüpfung.

In analoger Weise betätigten sich die organogenen Kräfte bei dem einen Mammatumor auch in der biologischen Sphäre des epithelialen Geschwulstanteils. Der papillifere Cystocarcinomtypus ging hier an einigen Stellen zu einem Wachstumsmodus in soliden Epithelnestern, Epithelsträngen über. Es liess sich der Nachweis führen, dass grade diese Bildungen, die histologisch einen exquisit carcinomatösen Charakter boten, in ihrem Verlauf typisches Plattenepithel entwickelten, das schliesslich auch die Kriterien der rifförmigen Interzellularbrücken und der Verhornung aufwies. Ich konnte darlegen, dass ein genetischer Zusammenhang mit der Haut auszuschalten war: der cancroïde Prozess war erst im Beginn der Entwicklung, er nahm die Mitte des Tumors ein, die ihn überziehende Haut liess trotz umfangreichster histologischer Prüfung keine Wucherungsvorgänge erkennen. Es bleibt demnach keine andere Erklärung als die, dass sich die carcinomatösen Drüsenepithelien in epidermoïdale Elemente verwandelt haben. Die organoïde Betrachtungsweise macht uns diesen Vorgang sofort verständlich. Die Milchdrüsenzellen sind entwicklungsgeschichtlich Abkömmlinge des Hautepithels. Bei so engen

histogenetischen Beziehungen bedarf es nur einer Entdifferenzierung, um ihnen mit den Bildungspotenzen, die ihnen embryonal zukommen, die für hornproduzierende Ektodermelemente charakteristische physiologische wie morphologische Ausgestaltung zurückzugeben. Wir sehen also gleich den vorher erörterten metaplastischen Vorgängen im Mesenchymsystem auch im epithelialen Geschwulstanteil einen weitgehenden Transformismus der Tumorelemente ablaufen.

Es erhebt sich die Frage, welches Verständnis gewinnen wir für solch' organogenetische Wirkungsprinzipien im Werdegang eines Tumors, und welche Anhaltspunkte bieten sich uns, die solche Rückkehr weitgehend spezialisierter Epithelien in einen indifferenten Zustand kausal begründet erscheinen lassen. Die ätiologische Betrachtung des tumorbildenden Prozesses wird uns zeigen, wie eine Abartung der spezifischen Zellfunktion jenen Mechanismus auslöst, der der blastomatösen Zellentartung, der tumormässigen Zellwucherung zugrunde liegt. Wo also diese Proliferation in ihren Ursachen sich aus dem funktionellen, für jede Gewebsart streng spezifisch¹⁾ entwickelten Zellleben herleitet, so werden von der tiefgreifenden Aenderung, die die chemische Organisation der Zelle bei ihrer blastomatösen Umprägung erfährt, grade jene Zellkomponenten betroffen, die während der Organogenese²⁾ in den Stoffwechsel bestimmter Zellgattungen eintreten und damit deren Höherdifferenzierung zu funktionell weitgehend spezialisierten Elementen bewirken.³⁾ Fallen diese Kräfte ganz aus, — was besonders da leicht möglich erscheint, wo, wie im vorliegenden Falle, die Epithelien mit der carcinomatösen Entartung eine weitgehende chemische Destruktion erlitten haben —, so ist es ein theoretisches Erfordernis, dass die Zellen nunmehr zum indifferenten, also embryonalen Typus zurückkehren. In der Tat blieb, wie wir sahen, bei der Proliferation der carcinomatösen Milchdrüsenepithelien auch die mor-

1) Ich will gleich hier bemerken, dass ich unter spezifischem Zellchemismus die Funktion der Zelle verstehe, d. h. die Molekularstruktur jenes Leistungskerns der Zelle, wie er während der Organogenese für jede Zellart streng spezifisch entwickelt wurde. Wir haben das Zellleben, wie ich noch darlegen werde, in einen nutritiven, funktionellen und proliferativen Leistungskern zu scheiden.

2) Also im Laufe der chemischen Synthese des werdenden Organismus.

3) Wir können uns jene chemische Differenzierung einzelner Zellen, bzw. Zellkomplexe der Keimblätter, die, wie ich noch zeigen werde, in den frühen Stadien der Ontogenese den Beginn ihres organotypen Wachstums auslöst, — zeitlich nur in einem allmählichen Ablauf vorstellen und nicht in der Weise, dass etwa der chemische Wechsel der zellularen Molekularstruktur sich plötzlich vollziehen könnte. Es müssen ja doch immer eine Anzahl stofflicher Komponenten sein, die sich mit der weitgehenden Spezialisierung des Zellchemismus diesem neu eingliedern.

phologische Kontinuität in Zellform wie Wachstumsmodus nicht gewahrt, entsprechend den in der ganzen Organogenese gültigen festen Beziehungen zwischen Funktion und Form der Zellen, insofern letztere von ersterer abhängig ist (Roux). Ersichtlich sind diese Zellen aber damit wieder bildungsfähig geworden, wie das entdifferenzierte Bindegewebe. Sie können ihre funktionellen wie morphogenetischen Bildungspotenzen wieder entfalten, die nunmehr in einer anderen Entwicklungsrichtung sich geltend machen werden, da die gestaltenden Faktoren ihrer ursprünglichen Differenzierung bei der speziell hier mit der carcinomatösen Entartung einhergehenden funktionellen Rückbildung ausgeschaltet wurden. So sehen wir hier aus den rückgebildeten Milchdrüsenzellen verhornende Ektoderm-epithelien werden, die sich nunmehr bezeichnenderweise entsprechend ihrem geänderten Chemismus mit Weigerts Hämatoxylin nicht mehr blau, wie ihre Ausgangselemente, sondern grüngelb färbten.

Dass an dem Phänomen der Entdifferenzierung ausgereifter, funktionell spezialisierter Zellen durch chemische Reize nicht mehr zu zweifeln ist, wie es wiederholt in der Literatur geschah, liess sich auch in instruktiver Weise in meiner Arbeit: „Ueber die Genese der — pathologisch sich bildenden — intralobulären, epithelialen Gallenkapillaren“, Virchows Archiv, Bd. 197, zeigen. Unter der Wirkung der Stoffwechselsphäre von Aspergillusherden, die die betroffenen Lebern an einigen Stellen durchsetzten, wurden in voller Integrität befindliche Leberzellen in ganzen Verbänden entdifferenziert und in Gallengangselemente — also die andere Entwicklungsrichtung der embryonalen Leberzyylinder — übergeführt, die nunmehr selbständige epitheliale Gallenkapillaren innerhalb der Leberläppchen formierten. Der Prozess setzte überall von deren peripheren Winkelstellen aus ein, also im Anschluss an das interlobuläre, wie ich betone nicht wuchernde Bindegewebe: Mittels der Lymphbahnen desselben wurde offenbar jener chemische Reiz in der weiten Umgebung der Pilzherde verbreitet, deren Biologie ihn zeitigte. In vorgeschrittenen Stadien des Prozesses wurden ganze Leberläppchen von dem trabekulären Gefüge der aus der Umwandlung der Leberzellbalken hervorgegangenen Epithelkanälchen ersetzt.

Ein weiteres bedeutungsvolles Moment für die Erkenntnis der organotypen Tumorentstehung bot der Wachstumsmodus der epithelialen Geschwulstkomponente jener Mammaplastome des Hundes. Er zeitigte in den verschiedenen Tumoren zwei Entwicklungsrichtungen. Die eine war dadurch charakterisiert, dass das Drüsenparenchym hier fast allein die Wucherungsvorgänge leistete, während das Bindegewebssystem ganz und gar in den Hintergrund trat. Demzufolge erlitt ersteres auch hier bezeichnenderweise die stärkste blastomatöse Entartung, indem es sich schliesslich zum Carcinom entwickelte. Des weiteren kennzeichnete sich dieser Typus im Beginn des Prozesses durch die strikte Innehaltung des physiologischen Bauplans des laktierenden Organs. Die Anlage des Tumorgewebes geschah ganz nach dem Muster der physiologischen Aussprossung

des Mammaparenchyms in eng aneinander gefügten Drüsenläppchen, nur dass in diesen selbst infolge Abschnürung der Drüsenschläuche eine Strumastuktur zu Wege kam. Ganz anders bei der zweiten Entwicklungsrichtung. Hier gingen einmal die vereinzelt liegenden, präexistierenden Drüsenläppchen zu cystadenomatöser Entartung über, ohne dass sich neue Acini bildeten, wie im ersten Fall, und dann beteiligte sich an dem Tumorstadium frühzeitig die formative Tätigkeit des Bindegewebes, so dass dieses sehr bald der epithelialen Geschwulstkomponente an Masse gleich kam. Es prägt sich also in den beiden Tumorcharakteren, obgleich sie beide dem adenomatösen Typus angehören, doch eine deutliche Divergenz ihrer Bildungsvorgänge aus.

Unter diesen Umständen ist es ausserordentlich interessant, dass auch die von den adenomatösen Epithelien abgesonderten Sekretmassen sich ganz ungleichartig verhielten. In der ersten Gruppe waren sie auffallend dünnflüssig, von hellgelber Farbe und ohne jede Beimengung korpuskulärer Elemente. In dem anderen Geschwulsttypus zeigten sie eine viel konsistentere, schleimige Beschaffenheit, waren braungrün, galleartig und enthielten zahlreiche Epitheltrümmer. Die verschiedene funktionelle Abartung fand also auch einen gesonderten formativen Ausdruck. Es dokumentiert sich damit die Tatsache, dass der Bauplan des Tumorgefüges der jeweilige Ausdruck der Wirkungsweise eines bestimmten Zellchemismus ist, eine Erscheinung, die uns freilich nicht überraschen kann, da sie, wie ich schon in anderem Zusammenhang ausführte, die gesamte Organogenese in der festen Beziehung zwischen Funktion und Form beherrscht.

Hier wie bei den umfangreichen metaplastischen Bildungsprozessen in dem bindegewebigen wie epithelialen Geschwulstanteil fanden wir Erscheinungsformen, die sich weitgehend in den Rahmen ontogenetischer Gestaltungsvorgänge einfügten, und die nur auf dieser Basis einer Erklärung zugänglich waren. Aber gerade deswegen weisen sie eindeutig darauf hin, dass die formativen Leistungen, die die Geschwulstbildungen zeitigen, im Prinzip durch die wesensgleichen Faktoren bewirkt werden müssen, wie die der Organogenese. Zu dem gleichen Resultat waren wir bei der kritischen Betrachtung der beiden Talgdrüsentumoren gelangt, die das klassische Entwicklungsgeschehen organogenetischer Bildungsprozesse bis zur Vollkommenheit boten. Es wird die weitere Aufgabe sein, den Ursachenkomplex dieser organbildenden Wirkungsweisen in der Tumorengnese unserer Erkenntnis zu eröffnen: das sind, um es gleich zu präzisieren, die Ursachen des Wiederauflebens **selbständiger** Zellwucherung, wie sie nach meinen obigen Darlegungen (Anmerkung auf S. 197) schon die organotype Wachstumsperiode der Ontogenese charakterisiert. Diese ätiologischen Fragen liessen

sich sowohl bei meinen Untersuchungen über die multiplen Mammaplastome der Hunde wie über die Melanosarkomatose und Melanocarcinomatose der Schimmelpferde mit grosser Sicherheit beantworten. Ich will hier zunächst über die Arbeiten, die in Virchows Archiv, Bd. 198 u. 199, erschienen sind, referieren, um dann die Nutzenanwendung der gewonnenen Resultate für das Tumorenproblem im allgemeinen durchzuführen.

Die Aetiologie der multiplen Mammatumoren der Hunde und der Melanosarkomatose der Schimmelpferde.

Bei den Mammaplastomen standen mir unter anderem drei Fälle zur Verfügung, wo sich eine multiple Geschwulstbildung in allen, bzw. einer grösseren Zahl von Milchdrüsen desselben Tieres vollzogen hatte. Solche Vorkommnisse sind übrigens in der Veterinärliteratur wiederholt mitgeteilt worden, z. B. von Fröhner. Uebereinstimmend war der blastomatische Prozess im Anschluss an die Menstruationsperiode entstanden, wobei, wie ich betone, die Hündinnen, die belegt worden waren, nicht konzipiert hatten. Es ist das bei Hunden ein sehr seltenes Vorkommnis und Beweis genug, dass die Sexualsphäre in ihrer Biologie irgendwie beeinträchtigt war. Da bei der Menstruation eine Wechselwirkung auf die Milchdrüsen stattfindet, so dürfen wir annehmen, dass die letzteren auch von Störungen in dem Stoffwechsel des Genitalapparates in Mitleidenschaft gezogen werden. Dazu kommt, dass die Hündinnen während der Menstruation in der Biologie ihrer Sexualsphäre eine ausserordentliche Steigerung der organischen Vorgänge erfahren: der Begattungstrieb stellt sich nur alle halben Jahre bei ihnen ein. Unter diesen Umständen drängt sich einem geradezu die Annahme auf, dass die multiple Tumorenentwicklung in den Milchdrüsen, wie sie obendrein in drei Fällen sich ganz gleichartig einstellte, zu jener gesteigerten, bzw. gestörten Biologie in der Sexualsphäre in einem kausalen Abhängigkeitsverhältnis steht.

Einen instruktiven Einblick in die Beziehungen zwischen Ovulation und Biologie der Mammae gibt auch die Tatsache, dass das schnelle Wachstum der Brustdrüsen, wie es zu Beginn der Pubertät stattfindet, durch Exstirpation der Ovarien vollständig hintangehalten wird [Starling¹]. In analoger Richtung hat sich gezeigt, dass die Kastration auf den Brustkrebs einen ganz wesentlichen therapeutischen Einfluss ausübt [Cahen²]. Ich möchte schon hier die Cahensche Arbeit dahin ergänzen, dass diese

1) Starling, Die chemische Koordination der Körpertätigkeiten. Verhandl. d. Naturforscherversammlung zu Stuttgart, 1906.

2) Cahen, Ueber die Bedeutung der Kastration in der Behandlung des Mammacarcinoms. Deutsche Zeitschrift f. Chir. Bd. 99.

Wirkung, wie aus der von dem Autor beigegebenen Statistik hervorgeht, nur bei Frauen zu Tage getreten ist, bei denen die Menses noch vorhanden waren, dass aber die Operation versagte, wo die Patientinnen sich offenbar schon in der Menopause befanden (Altersangaben). Einen Anhaltspunkt für die Bedeutung der Ovarialtätigkeit für die Brustdrüse und deren krebsige Entartung bietet auch der von Pearce Gould¹⁾ beobachtete Fall, wo bei einer Frau ein Mammacarcinom nach der Operation rezidierte, schliesslich aber spontan verschwand, als bei der Patientin sich die Menopause einstellte.

Diese Vorstellungen werden realisiert durch die Befunde, die sich bei den multiplen Mammatumoren der Hunde in deren Milchdrüsen ergaben. Während sie zu einem grossen Teil das Bild weit vorgeschrittenen Tumorstadiums boten, so dass über dessen Beginn nichts mehr auszusagen war, sah man an anderen Stellen in normaler Konfiguration befindliche Drüsenläppchen dem geschwulstbildenden Prozess anheimfallen, indem ihre Epithelien proliferierten und unter Abschnürung der gewucherten Drüsenschläuche zu Cystenbildung übergingen. Von diesen initialen Wachstumsstadien waren dann alle Uebergänge bis zu dem vollentwickelten adenomatösen Tumorgefüge zu verfolgen. Der Ausgangsort des blastomatösen Prozesses machte sich also ganz eindeutig geltend. In den im Beginn der atypischen Sprossung stehenden Acini kam nun ausnahmslos eine ganz charakteristische Sekretion zum Ausdruck. Der Zelleib zahlreicher Epithelien war, oft bevor sich eine Wucherung eingestellt hatte, erfüllt von granulaartigen Gebilden, die sich vornehmlich durch ihre dichtere Beschaffenheit, also dunklere, ausgesprochen bräunliche Farbe in dem Protoplasma differenzierten, und die identisch waren mit jenem Sekret, das sich in späteren Entwicklungsstadien auch in den Epithelien und im Binnenraum der adenomatösen Cysten vorfand. Die Drüsenzellen waren also in **atypischer** Funktion begriffen, der sich zeitlich alsbald die blastomatöse Entartung der Elemente anschloss. Die gestörte Biologie, die wir oben auf Grund der Begleiterscheinungen der Tumorentwicklung in der Sexualsphäre annehmen mussten, offenbarte sich hier morphologisch. Ich betone ausdrücklich, dass die pathologische Sekretion vielfach schon in Epithelien auftrat, die noch normal gelagert waren, dass andererseits bereits wuchernde Drüsenschläuche ausnahmslos die Sekretion aufwiesen.

Fasst man diese verschiedenen Dinge zusammen, so sind sie, meine ich, einer gemeinsamen Erklärung nur unter der Annahme zugänglich, dass die Ursachen der multiplen Tumorbildung in dem gesamten

1) Gould, A case of spontaneous disappearance of secondary cancerous growths. Clinical Society Transactions, Bd. 30.

System der Milchdrüsen direkte Beziehungen zu einem die Sexualsphäre erfüllenden, **atypischen** organogenen Reize halten. In derselben Weise, wie ein solcher zur Zeit der Pubertät und der Gravidität die Milchdrüsen funktionell beeinflusst und in ihnen — sichtlich unter der Wirkung der hierbei auftretenden funktionellen Zellspezialisierung — die im Laufe der Entwicklung latent gewordene Fortpflanzungsenergie der Zellen wieder in eine kinetische Form umsetzt, so geschieht dies offenbar hier bei dem blastomatösen Wachstum in analoger Weise unter der Abänderung der ontogenetisch in bestimmter Richtung eingestellten chemischen Organisation der Zelle, der chemischen Anaplasie, wie wir sie in der atypischen Sekretion morphologisch veranschaulicht fanden. Hier wie dort handelt es sich um einen neu auftretenden **funktionellen** Reiz im Zellchemismus, hier wie dort ergibt sich infolgedessen die gleiche Wirkung: die Mobilisierung organbildender Tätigkeit. Des anderen ist es bei den in der Organogenese allgemein gültigen festen Beziehungen zwischen Funktion und Form leicht verständlich, dass hier bei der Tumorbildung mit der Abartung des biologischen Zellmilieus, wie sie in der initialen atypischen Sekretion ihren Ausdruck fand, der Effekt: die bei der Zellvermehrung einsetzende formative Tätigkeit — in der adenomatösen Umbildung gleichfalls atypische Wege geht.

In beiden Fällen sehen wir also funktionelle Einstellung — typische wie atypische — und Wachstum des Organs Hand in Hand gehen, ein Entwicklungsprinzip, das der gesamten Organogenese in der Organbildungsperiode früher Embryonalzeit, in dem selbständigen organotypen Wachstum einzelner Zellkomplexe der Keimblätter sein Gepräge gibt. — Ich werde dies im weiteren noch näher begründen. — Das scheint mir darauf hinzuweisen, dass die stofflichen Elemente der spezifischen¹⁾ Zellfunktion tief im biologischen Zellleben wurzeln, gewissermassen einem Zentrum der zellularen Molekularstruktur angegliedert sind und damit offenbar auch in Beziehung stehen zur chemischen Konstitution der lebendigen Substanz, die der Zellproliferation vorsteht. Wie eng in der Tat diese beiden Faktoren, der funktionelle und der proliferative Leistungskern der Zelle, liiert sind, beweisen die Vorgänge der echten Metaplasie, wie sie von Lubarsch beschrieben worden sind, und wie sie auch in meinen Mammatumoren in grossem Massstab sich geltend machten. Die pathologische Entdifferenzierung und nachfolgende Umwandlung in andere Zellcharaktere ist hier immer an eine Zellteilung geknüpft. Im ruhenden Zellgewebe bleibt der Transformismus aus. Aus alledem ersehen wir, dass jeder erneute che-

1) D. i. die stoffliche Basis jener Zelleistung, die jede Zellart im Laufe der Organogenese für sich besonders ausbildet. Diese Definition des spezifischen Zellchemismus gilt für die ganze weitere Betrachtung.

mische Wechsel in der **spezifischen** Zellstruktur auch die kinetischen Potenzen der Zelle aktiviert. Vollzieht sich dieser Wechsel im Sinne einer Abartung, einer chemischen Entgleisung der für jede Gewebsart streng spezifisch entwickelten Zellfunktion, wie unsere Fälle zeigen, so wird damit eine selbständige Wucherung der Zellen mit Ausgang in atypisches, blastomatöses Wachstum ausgelöst.

Nimmt die funktionelle Destruktion im Zelleben einen grösseren Umfang an, so erscheint es in dem gegebenen Gedankengang, in dem herrschenden Zellwucherungsprinzip nur als eine natürliche Konsequenz, wenn nunmehr auch der Proliferationsmechanismus mit der Intensität der ihn auslösenden Ursachen: der **potenzierten** Störung in der Molekularstruktur der spezifischen Zellorganisation, eine gesteigerte Tätigkeit entfaltet. So vollzog sich in meinen Mammatumoren, deren Wuchsform zwei getrennte Charaktere aufwies — einen epithelialen und einen fibroepithelialen — der Uebergang des adenomatösen in den carcinomatösen Typus charakteristischerweise gerade in jener Tumorgruppe, wo schon die adenomatösen, also gutartigen organoiden Bildungsvorgänge eine besondere Vehemenz an den Tag legten: sichtlich eine Causa praedisponens für eine progressive, nunmehr maligne blastomatöse Entartung. In analoger Weise kam es da, wo bei dem Tumorwachstum sich das Bindegewebssystem atypisch in umfangreicher ontogenetischer Wirkungsweise — sekundäre Bildung von Knorpel, Knochen, Schleimgewebe — betätigte, zur sekundären Sarkomentwicklung, worauf ich noch später des näheren zurückkommen werde. Es erscheint ohne weiteres verständlich, dass der Chemismus der atypischen Zelltätigkeit da, wo er bei lebhaftem blastomatösen Bildungsprozess besonders stark in Anspruch genommen wird, auch der Gefahr ausgesetzt ist, sich in seiner Atypie noch weiter von der chemischen Organisation des ursprünglichen Zellcharakters zu entfernen und so mit der intensiveren Zellteilung die carcinomatöse, bzw. sarkomatöse Entartung herbeizuführen. Setzt diese Störung von vornherein mit grosser Intensität ein, so haben wir sofort die maximale Aktivierung des Proliferationsmechanismus der Zelle, d. h. die maligne Wucherung.

Des weiteren erklärt sich in diesem Sinne die Tatsache, dass die weitgehende Epithelmetaplasie, wie sie in dem Auftreten von verhornenden Plattenepithelien in Tumoren, deren Zellen dem inneren Keimblatt entstammen, wiederholt beobachtet worden ist, stets an carcinomatös entartete Elemente gebunden war: Erst diese unterlagen der völligen Entdifferenzierung, die den Austausch von Ektoderm- und Entodermcharakter ermöglichte. — Lubarsch hat hier besonders Fälle von Adenocarcinoid des Magens mitgeteilt, wo nach Lage der Umstände mit Sicherheit auszuschliessen war, dass sich die Tumorbildung aus embryonal verlagerten, undifferenzierten Elementen vollzogen hatte. — Es beweist,

dass die Carcinomzelle speziell funktionell viel weiter destruiert ist, wie die Adenomzelle — ohne dass sie dabei entdifferenziert zu sein braucht —, und demzufolge artet sie, wie wir in der Onkologie überall beobachten, in ihrer formativen Tätigkeit von dem Gewebstypus des Ausgangsorgans auch viel erheblicher ab, wie die letztere. Ferner ersehen wir daraus, wie tief der blastomatöse Wucherungsprozess, sei er nun gutartig oder bösartig, in seinem Wesen in dem chemischen Aufbau des Zellcharakters wurzelt. Aber auch die allgemeinen Zellqualitäten werden schliesslich in Mitleidenschaft gezogen, wie die Störung des stofflichen, bzw. physikalischen Substrats der Proliferationspotenz in den atypischen Mitosen zeigt.

Eine instruktive Ergänzung dieses Wirkungsmodus in der Geschwulstentstehung bietet die Melanosarkom-, bzw. Melanocarcinomgenese bei den Schimmelpferden (Virchows Archiv, Bd. 198). Die biologische Prämisse für die Entwicklung der Affektion ist, wie ich zeigen konnte, in der völligen Depigmentierung gegeben, der bei einem grossen Teil der Schimmel — nur solche erkranken an Melanose — im Alter fast das gesamte, sonst immer noch reichlich dunkel gefärbte Haut- und Haarkleid unterliegt. Unter der Wirkung dieser Vorgänge vollzieht sich kompensatorisch an ganz bestimmten, prädestinierten Stellen des Organismus, nämlich dort, wo die Oberhaut charakteristischerweise eine tiefschwarze Pigmentierung beibehält, d. s. Schweifrübe, Anus, u. a. m. — ein gesteigerter, abnormer Melaninstoffwechsel, der zunächst in den Schweissdrüsen und den angrenzenden Bindegewebszellen Platz greift, später mit der Generalisierung des Prozesses auch die Sekretionsstätte des Suprarenins, die Fasciculatazellen der Nebennierenrinde, in Mitleidenschaft zieht.¹⁾ — Die Melaninproduktion charakterisiert sich nämlich nach meinen Untersuchungen chemisch als oxydativer Umwandlungsprozess des Suprarenins, der im Cytoplasma unter der Wirkung spezifischer Zellfermente abläuft. Die Zelle erzeugt also den Farbstoff selbst synthetisch durch ihre spezifische Tätigkeit. —

1) Das Analoge dieses Phänomens bietet uns die Tatsache, dass bisher eine Melaninproduktion in den inneren Organen immer nur wieder in den Nebennieren konstatiert worden ist, und zwar speziell in den Fasciculataepithelien der Nebennierenrinde. Der Prozess war bezeichnenderweise stets mit carcinomatöser Entartung des Organs verbunden, wobei die Struktur des Krebsgewebes den charakteristischen Bau der Nebennierenrinde aufwies. Davidsohn hat sechs solche Fälle aus der Humanpathologie zusammengestellt (Das primäre Melanom der Nebenniere, Verhandl. d. D. path. Gesellsch., 13. Tagung). Der Vorgang lässt auch erkennen, welche Bedeutung dem Sekretionsprodukt der Nebennierenrinde, dem Suprarenin, für die Melaninproduktion zukommt. Ich habe das in meiner Arbeit: Ueber die Entstehung des Melaninfarbstoffs, Virch. Arch., Bd. 198, des näheren begründet.

Ich konnte hier nun zeigen, wie das *Primum movens*, der Wachstumsimpuls, der die **normalen, ausgereiften** Fibroblasten zu tumor-mässiger Wucherung anregte, in dem **zellartfremden** Melaninstoffwechsel bedingt war, dass dieser gleichfalls die sekundär auftretende Melanocarcinomatose der Fasciculataepithelien der Nebennierenrinde bewirkte. Auch hier wirkte das tumorauslösende Moment bei den Fibroblasten zunächst in benigner Form, analog der einfachen Adenombildung. Erst mit der Reihe der Zellfolgen, bzw. mit der sich steigernden Intensität des pathologischen Zellchemismus nahm die geschwulstmässige Leistung maligne Form an.

Das entscheidende Ursachenmoment für die sarkomatöse Entartung der Pigmentfibroblasten war jedenfalls in dem Umstand begründet, dass die Melaninproduktion für die Bindegewebszellen eine zellartfremde Leistung bedeutet, nicht in dem Vorgang der Pigmentabscheidung an sich. Denn die Schweissdrüsenepithelien, die als Abkömmlinge der Epidermiselemente für diese pigmentären Vorgänge entwicklungsgeschichtlich spezifisch eingestellt sind, unterlagen entscheidenderweise keiner Proliferation, trotzdem der Melaninstoffwechsel auch bei ihnen pathologisch war. Aber ihre ektodermale Genese gewährt ihnen in ihrem Chemismus eine Molekularstruktur, die die Fähigkeit der Melaninbereitung ohne weiteres zu entwickeln vermag. Es handelt sich gewissermassen um eine latente Eigenschaft, die hier durch den gesteigerten Funktionsreiz — die auf bestimmte, enge Hautflächen beschränkte kompensatorische Wirkung der Depigmentierung fast der gesamten übrigen Körperdecke — aktiviert wird. Anders bei den Fibroblasten: Die Mesenchymelemente erfahren in ihrem ontogenetischen Werdegang keine chemische Differenzierung zur Pigmentproduktion, wie von Wieting und Hamdi (Zieglers Beiträge, Bd. 42) so überzeugend dargelegt worden ist. Die beim Menschen hier und da vorkommenden „Chromatophoren“ der Unterhaut, der Pia, der Chorioidea stellen nach den umfassenden Untersuchungen dieser Autoren sicherlich Zellen vor, die verschlepptes Pigment aufgenommen haben. Es sind ja normaliter auch nur ganz vereinzelt auftretende Elemente. Bei Schimmelpferden habe ich sie in der Unterhaut nie nachweisen können. Demzufolge leisten die Fibroblasten bei der pathologischen aktiven Melaninabscheidung einen chemischen Prozess, der für die Zellorganisation atypisch ist und damit offenbar dem stofflichen Getriebe derselben nicht rite eingegliedert werden kann. Das Moment: Die zellartfremde Funktion kann es im Vergleich mit den obwaltenden Umständen bei dem Melaninstoffwechsel der Schweissdrüsenepithelien nur sein, dass die Proliferationspotenz der Zelle maximal aktiviert mit dem Ausgang in Tumorbildung. Die pathologische Melaninproduktion der Bindegewebszellen und Schweissdrüsenepithelien, die dort proliferative Entartung be-

wirkt, hier in dieser Richtung keinerlei Reaktion hervorruft, ist das Experimentum crucis für unsere Deutung der Tumorengnese. In keinem anderen Sinne ist dieses gegensätzliche Verhältnis einer Erklärung zugänglich. Das Analoge sehen wir in den Nebennieren ablaufen. Auch hier ist die Pigmentproduktion zellartfremd in organogenetischem Sinne. Als Ausdruck dessen tritt uns die Melanose der Nebennieren — auf die Fälle der Humanpathologie habe ich bereits hingewiesen — stets vergesellschaftet mit carcinomatöser Entartung des Organs entgegen.

Auch hier zeigte sich also ganz exakt, dass speziell eine funktionelle Störung des organogenetisch festgelegten Zellchemismus, wie er für jede Gewebsart streng spezifisch entwickelt ist, die latente Proliferationsenergie der Zellen von neuem aufleben liess, dass sie der Ort der Malignitätsbedingung war. Zugleich bot sich in der Biologie der Melanosarkomatose die bedeutsame Erscheinung, dass jene Abartung der Zellfunktion mit Ausgang in Wucherung, wie sie durch den zellartfremden Melaninstoffwechsel bedingt ist, in dem Zelleben zur Konstanten wird: bei ungewöhnlich intensiver Zellwucherung hielten die Pigmentierungsvorgänge in den Zellen nicht gleichen Schritt, mit dem Resultat, dass ein Teil der Sarkomelemente zunächst farbstofffrei blieb. Der Prozess zeigt hier also eine maligne Zellproliferation, trotzdem die Ursachen derselben, der primäre zellartfremde, melanotische Stoffwechsel, nicht obwalten. Wir stehen hier vor der Tatsache, dass normale Fibroblasten, die durch eine funktionelle Alterierung ihres Zellchemismus zur Sarkomzelle wurden, diese Eigenschaft als ständige Komponente ihrem Zellcharakter einverleibten und sie weiter vererbten, unabhängig von den ursprünglichen Auslösungsursachen.

Der chemische Reflex zwischen dem funktionellen und dem proliferativen Leistungskern der Zelle.

Ein weiteres Problem, das hier auftaucht, ist in den ursächlichen Verhältnissen gegeben, die zwischen der stofflichen Verschiebung in der Molekularstruktur des spezifischen Funktionskerns der Zelle und der Auslösung ihrer proliferativen Leistung tätig sind. Diese stoffliche Verschiebung erfolgt einmal, wie wir uns gleich des näheren überzeugen werden, bei der physiologischen funktionellen Entwicklung des spezifischen Zellchemismus im Laufe der Organogenese. Sie vollzieht sich in gleicher Weise bei der Tumorengnese zugrunde liegenden pathologischen Abartung der spezifischen Zellfunktion. Speziell bei der ätiologischen Klärung der multiplen Mammablastome hatten wir erkannt, dass wie in der physiologischen Organentwicklung die aus der funktionellen Beanspruchung der Zelle resultierende

Differenzierung der Molekularstruktur ihrer spezifischen Funktion — zugleich den Teilungsmechanismus der Zelle auslöst, so auch in der Tumorengnese folgerichtig derselbe Effekt von der Entgleisung dieses jeweils spezifisch herausgebildeten Zellcharakters gezeitigt wird. Jenes Wucherungsprinzip der Zelle, wie es in der postembryonalen Evolution der Mamma seinen Ausdruck findet, wird sichtlich auch für die organogenetischen Bildungsprozesse überhaupt Geltung haben.

Unsere Fragestellung hat sich hier zunächst mit der näheren Bestimmung jenes embryonalen Wachstums zu beschäftigen, das in dem gegebenen Gedankengang die Parallelerscheinung zu dem tumorbildenden Prozess bietet. Ich habe oben bereits einmal kurz ausgeführt, dass eine kritische Betrachtung der embryonalen Entwicklungsvorgänge drei Wachstumsperioden unterscheiden lässt, und zwar unter Zugrundelegung des Prinzips selbständigen, bzw. abhängigen Wachstums der Teile im Organismus. Die erste nannte ich die Keimblätterperiode und charakterisierte sie damit, dass hier nach Anlage der Keimblätter deren Umfangsvermehrung und Einfaltung in einem gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnis zwischen Ektoderm, Mesoderm und Entoderm vor sich geht, das regulierend auf deren Massenentfaltung wirkt. Die 3 Keimblätter wachsen sichtlich ganz gesetzmässig proportional zu einander. Die zweite bezeichnete ich als organotype Wachstumsperiode, die allein den Begriff der Organogenese leistet. Es ist jenes Stadium ontogenetischen Werdens, in dem eine **selbständige** Sprossung einzelner Zellkomplexe der Keimblätter zur Anlage und weiteren Ausbildung der verschiedenen Organe führt. Dass sich diese Vorgänge bei den einzelnen „Organen“ — dieser Begriff im weitesten Sinne — formal in jeweils ganz charakteristischer Gestaltung vollziehen, soll das **organotype** Wachstum ausdrücken. Dieses allein, wie ich mit besonderem Nachdruck darauf hinweise, erfolgt selbständig: die einzelne proliferierende, organbildende Zelle wird gewissermassen ein selbständiges Individuum. Ist die Organbildung abgeschlossen, was bei den meisten Organen in sehr früher Embryonalzeit erfolgt, so spielt sich das weitere ontogenetische Entwicklungsgeschehen sichtlich wieder unter der Wirkung gegenseitiger Wachstums-korrelationen der einzelnen Organe, bzw. Gewebssysteme im Organismus ab: das korrelative Wachstum, wie ich es nannte. Es bedeutet lediglich eine Umfangsvermehrung der fertigen Form, kein unabhängiges formales Werden mehr, wie es die infiltrative Zellwucherung der organotypen Wachstumsperiode kennzeichnet. Das korrelative Wachstum beherrscht dann im postembryonalen Leben die weitere Massenentfaltung des Individuums. Nur der tumorbildende Prozess ist diesen regulierenden Einflüssen entzogen: die eine Wesensgemeinschaft, die ihn mit dem organotypen Wachstum der Ontogenese eint. In Ergänzung hierzu be-

deutet die funktionelle Abartung des ontogenetisch für jede Zellart spezifisch herausgebildeten Zellchemismus, wie sie sich uns als auslösendes Moment der Tumorengnese ergab, prinzipiell den gleichen chemischen Wechsel, den die stoffliche Zellstruktur einzelner Elemente der Keimblätter, wie wir noch sehen werden, grade mit Beginn des organotypen Wachstums erleidet. Also lediglich dieses organotype Wachstum — II. Periode der Ontogenese — kann, wie beide Erscheinungen zeigen, in seinen wirksamen proliferativen Kräften das Analogon für die selbstständige Zellwucherung bei der Blastomentwicklung bieten.

Ehe ich in der Eruierung der wirksamen Kräfte selbständiger Zellwucherung fortfahre, muss ich einen kleinen Exkurs einschalten zu Gunsten einer allgemeinen Orientierung über den Zellchemismus. Jede Zelle ist nach drei verschiedenen Richtungen tätig: nutritiv, funktionell und proliferativ. Die stofflichen Materialien dieser Tätigkeiten sind, wie wir uns nur vorstellen können, jedenfalls in ihrer molekularen Konstitution, wie in ihren molekularen Umlagerungen scharf gegeneinander geschieden, so dass jede der drei Leistungen für sich in ihrem Chemismus gewissermassen ein Zentrum zellulärer Tätigkeit vorstellt. Demzufolge trenne ich in dem Zellchemismus zwischen einem nutritiven Leistungskern, dessen Assimilationspotenzen für Nährstoffe qualitativ bei allen Zellen identisch sein werden, einem funktionellen Leistungskern, der gleichgültig, ob irgend eine Sekretionsleistung vorliegt oder nicht, für jedes Zellsystem verschieden, spezifisch ist (Ehrlichs Immunisierung gegen die einzelnen Zellarten) und drittens den proliferativen Leistungskern. Die nutritive Zellsphäre scheidet für unsere Betrachtungen aus. Wenn sie in der Aviditätssteigerung der Tumorzelle für Nährstoffe eine Veränderung gegenüber der Norm aufweist, so ist dies, wie ich noch in anderem Zusammenhang darlegen werde, lediglich eine Folgeerscheinung der blastomatösen Zellentartung. **Die beiden anderen Zellzentren bilden die Grundlage für die Deutung des Wachstumsproblems, d. h. der Ursachen selbständiger Zellwucherung.**

In der Ontogenese sehen wir ganz deutlich, dass die selbstständige, organotype Wucherung gewisser Zellkomplexe der Keimblätter stets begleitet ist von ganz bestimmten, also jeweils verschiedenen formalen Gestaltungsbedingungen, die nur abhängig sein können von der spezifischen, also verschiedenen chemischen Differenzierung der sich nunmehr entwickelnden Zellarten, entsprechend den in der ganzen Organogenese gültigen festen Beziehungen zwischen Funktion und Form. Roux hat diese Beziehungen in seiner Schrift: „Der Kampf der Teile im Organismus“ des eingehenden kausal abgeleitet. Infolgedessen scheint mir der Schluss berechtigt, dass die Auslösung der organogenen Wachstumsvorgänge gegeben ist in einer beginnenden spezifischen, stofflichen Ausbildung einzelner Zellverbände

der Keimblätter, die damit auch ihre selbständige Wucherung bewirkt (II. Periode der Ontogenese). Sollte dieses Abhängigkeitsverhältnis ein umgekehrtes sein, dass also zunächst der selbständige organbildende Sprossungsprozess an den Keimblättern einsetzt und erst im Anschluss hieran die chemische Spezialisierung der Zellen vor sich geht, so wäre die spezifische Formentwicklung der Zellen selbst wie der Organstruktur nicht zu verstehen. Beide Faktoren zeigen eine jeweilige Verschiedenheit, die ein auslösendes Moment haben muss, das sichtlich nur in der verschiedenen funktionellen Einstellung, der chemischen Differenzierung der Zellen gegeben sein kann. Diese ursächlichen Beziehungen können also nur in der Weise obwalten, dass der erste Schritt im organotypen Wachstum mit einer beginnenden stofflichen Differenzierung einzelner Zellkomplexe der Keimblätter getan wird, womit zugleich auch das selbständige Wucherungsvermögen in die Wege geleitet ist. Zwischen dem funktionellen und dem proliferativen Leistungskern der Zelle besteht demnach offenbar ein chemischer Reflex in der Art, dass der erstere mit seiner spezifischen Ausbildung, mit seiner allmählichen chemischen Spezialisierung im Verlauf des organotypen Wachstums die Zellteilung, d. h. hier das selbständige Sprossungsvermögen der Zelle auslöst. — Wir können uns jedenfalls jene chemische Differenzierung zeitlich nur in einem allmählichen Ablauf vorstellen und nicht in der Weise, dass etwa der chemische Wechsel der zellularen Molekularstruktur sich plötzlich vollziehen könnte. Es müssen ja doch immer eine Anzahl stofflicher Komponenten sein, die sich mit der weitgehenden Spezialisierung des Zellchemismus diesem neu angliedern. — Diese chemischen **Wandlungen** in der Zellorganisation, die zugleich proliferativ wirken, schliessen mit dem Ende der Organogenese, also mit der endgültigen funktionellen Ausbildung der Organe ab. Zur selben Zeit hört auch bezeichnenderweise das selbständige organotype Wachstum auf, und an seine Stelle tritt das im Rahmen des Gesamtorganismus sich regulierende, also abhängige korrelative Wachstum.

Die Organelemente, die einzelnen Zellsysteme sind nunmehr für ihre spezialisierten, chemischen Leistungen spezifisch eingestellt und behalten diese Molekularstruktur während des ganzen individuellen Lebens: Ihr spezifischer, funktioneller Reaktionskreis bleibt streng stabil. In der Tat sehen wir, dass da, wo uns in der Pathologie Stoffwechselerkrankungen entgegentreten, sich die Störung des Chemismus entweder ganz ausserhalb der Zellen in den Gewebssäften abspielt oder derart, dass die Zellen in ihren spezifischen Leistungen einen Ausfall oder auch ein plus aufzuweisen haben. Aber niemals handelt es sich hier um Zellstörungen, deren Effekt ein qualitativ abgeartetes Produkt des funktionellen Zellstoffwechsels darstellt: die molekularen Umlagerungen innerhalb des spezifischen

Zellchemismus verlaufen weiter in dem ontogenetisch festgelegten Reaktionskreis.

Bestehen diese Deduktionen über die ursächliche Bedeutung der chemischen Wandlungen des Zellcharakters, wie sie bei der organogenetischen Differenzierung ablaufen, für die Auslösung der **selbständigen** Zellwucherung zu Recht, so ist es in dem gegebenen Gedankengang ein theoretisches Erfordernis, dass mit einem erneuten Wechsel in der spezifischen Zellorganisation auch von neuem die selbständigen Proliferationspotenzen der Zelle aktiviert werden. Ein Krankheitsprozess, bei dem die biologischen Faktoren, die das spezifische Zelleben unterhalten, eine Umbildung erfahren, bietet sich uns lediglich in der funktionellen Entgleisung der Zellorganisation, wie sie sich uns als Ursache der Tumorengnese ergab. Damit realisiert sich unsere Folgerung: Die Abartung der stabilisierten, spezifischen Reaktionen im Zellchemismus, also die Entgleisung des **spezifischen** Funktionskerns der Zelle bedingt die Wiederauslösung der **selbständigen** Wuchrungsfähigkeit der Zelle und damit die Tumorbildung¹⁾.

Es erhebt sich nunmehr die Frage nach dem Wesen des Kausalnexus zwischen funktionellem und proliferativem Leistungskern der Zelle. Diese Wechselwirkung ist dem Verständnis nur unter der Annahme zugänglich, dass aus der stofflichen Verschiebung der spezifischen, zellularen Biologie — sei es nun physiologisch im Laufe der organogenetischen Differenzierung oder pathologisch bei der chemischen Abartung der funktionellen Zellstruktur, wie sie der Tumorengnese zu Grunde liegt — sich organische Kräfte, also stoffliche Elemente herleiten, die ein spezifisches Reaktionsvermögen auf die chemische Basis der Proliferationspotenz der Zelle im Sinne ihrer Aktivierung besitzen. Eine Vorstellung von diesem wirksamen Körper zu gewinnen, erscheint bei unseren geringen Kenntnissen über das Zelleben zunächst ausser Bereich der Möglichkeit. Ein Weg, meine ich, wird sich uns aber bieten können, wenn wir uns das biologische Milieu des eingehenderen vor Augen führen, in dem die funktionelle Entgleisung der Zelle erfolgt. Ob bei der Entwicklung der Melanosarkomatose, bzw. Melanocarcinomatose der Schimmel-

1) Da uns die Melanosarkomatose der Schimmelpferde wie die multiplen Mammablastome des Hundes einen gesicherten Einblick in diesen Mechanismus der Zellwucherung boten, so haben wir damit zugleich auch ein Verständnis für die Ursachen der analogen Vorgänge organotypen, also selbständigen Wachstums der Ontogenese gewonnen. Es kann nur die bei der chemischen Differenzierung des Zellcharakters vor sich gehende Aenderung der spezifischen zellularen Molekularstruktur sein, die das sprossende Tiefenwachstum der Organanlagen bewirkt. Zu dem gleichen Resultat waren wir oben aus Ueberlegungsgründen gekommen.

pferde jene pathologische Variation der Zelle mit Ausgang in tumor-mässige Proliferation durch den zellartfremden Melaninstoffwechsel bedingt wurde, ob sie bei der Genese der Mammablastome der Hunde durch die chemische Abartung der physiologischen Sekretionsvorgänge in den Drüsenepithelien ihre Auslösung erfuhr, oder ob sie da, wo eine funktionelle Tätigkeit der Zellen ausbleibt, aus den Störungen der auch hier jeweils immer ganz spezifisch eingestellten stofflichen Basis des Zellcharakters resultiert — worauf ich noch zurückkommen werde —, der Effekt bleibt immer der gleiche: An dem Zellchemismus sind Stoffe beteiligt, die wegen ihrer für die spezifische Zellorganisation atypischen chemischen Struktur nicht vollständig abgebaut, dem spezifischen funktionellen Zelleiweiss nicht in ihrer ganzen Konstitution molekular eingelagert werden können¹⁾. Diese Proteine können natürlich in der Zelle nicht liegen bleiben, sie müssen eine weitere Umsetzung erfahren, die, wie ich vermute, mit dem Ausgang in eine Fermentbildung vor sich geht. Wir wissen, dass gerade die Fermente aus einer fehlerhaften Umsetzung von Eiweisssubstanzen, aus einer Abspaltung gewisser Eiweisskomplexe ihren Ausgang nehmen. Für solchen Prozess bietet aber das chemische Milieu, unter dem sich bei der Tumorengnese die Entgleisung des Zellcharakters vollzieht, die besten Bedingungen.

Wir können also mit einem sehr hohen Grade von Wahrscheinlichkeit die Art der Wechselwirkung zwischen funktionellem und proliferativem Leistungskern der Zelle hypothetisch ergänzen. Die ursächliche Verbindung zwischen beiden Zentren zellulärer Tätigkeit ist nur auf fermentativem Wege zu denken. Der Wandel in der sonst stabilen stofflichen Konstitution des ersteren löst den Mechanismus des letzteren aus, indem der in seinem **Typus geänderte Funktionsstoffwechsel** ein spezifisches Ferment zeitigt: Das Proliferationsferment, wie ich es nennen will, das die stoffliche Basis der Proliferationspotenz der Zelle aktiviert²⁾.

1) Im ganz analogen Prinzip muss auch während der organotypen Wachstumsperiode der Ontogenese der Wechsel der chemischen Teilvorgänge bei der allmählichen progressiven Zelldifferenzierung sichtlich mit einer Abartung von Eiweisssubstanzen einhergehen.

2) Das Experimentum crucis für die ursächliche Bedeutung, die speziell der Störung des organogenetisch stofflich festgelegten Zellcharakters für die blastomatöse Zellentartung zukommt, bildet die Tatsache, dass bei der Melanosarkomatose der Schimmelpferde, wie ich oben zeigte, die Schweissdrüsenepithelien unter dem gleichen pathologischen Vorgang, dem zellulären Melaninstoffwechsel, der in den Fibroblasten und Nebennierenzellen die maligne Wucherung auslöst, nicht proliferativ entarten. Wir erkannten dort, dass die Schweiss-

Die Tumorengnese in genereller Betrachtung.

In der Art, wie sich die Genese der multiplen Mammablastome beim Hund, andererseits bei den Schimmelpferden die Entstehung der Melanosarkomatose, bzw. -Carcinomatose vollzog, haben wir eine Tatsache von genereller Bedeutung vor uns. Wir haben hier geschwulstbildende Prozesse in ihrem ganzen Werdegang verfolgen und in ihren kausalen Zusammenhängen genau festlegen können: die gestaltenden, das blastomatöse Wachstum auslösenden Momente, für die man bisher einen hypothetischen, chemischen Stoff X in Anspruch nehmen musste, gehörten wie die gestaltenden Kräfte der Organogenese der funktionellen Sphäre der Zellorganisation an, aus deren Abartung sie hervorgingen. Die Ursachen der Tumorentstehung waren in der Biologie des spezifischen Zellcharakters tätig, was wir schon oben als theoretisches Erfordernis erkannt hatten, als wir überlegten, dass wir es hier nicht mit einfachen Wucherungsvorgängen zu tun hatten, die „Cytome“ zeitigen würden, sondern dass organoide Gestalten den Bildungsmodus des Prozesses charakterisierte. Der wirksame Körper trat also nicht von aussen in die Zelle ein, sondern er bildete sich bei den chemischen Umsetzungen in ihrem Cytoplasma. Es ergab sich als einfacher Analogieschluss, dass diese chemische Anaplasie des Zelltypus den gleichen Effekt: die Mobilisierung des Teilungsmechanismus auslösen musste, wie die in der Entwicklungsgeschichte vor sich gehende Spezialisierung der Zellfunktion, denn die die Tumorbildung bewirkende chemische Komponente — die atypische Funktion — stellt in ihrem Wesen als neu auftretender spezifischer Funktionsreiz für den Zellchemismus den prinzipiell gleichgearteten Angriffkörper dar, wie er während der Organogenese in der allmählichen chemischen Differenzierung tätig ist. Der Ursachenkomplex lag in der funktionellen Störung der ontogenetisch in bestimmter Richtung eingestellten spezifischen Tätigkeit der Zellen, kurz gesagt, in einer funktionellen Entgleisung. Nur so liess sich das gewonnene Tatsachenmaterial einer einheitlichen Erklärung einfügen.

Von den 3 Leistungskernen der Zelle, die uns eine kritische Betrachtung des Zelllebens an die Hand gab: dem Funktions-, Proliferations- und Nutriionskern, ist es also lediglich der Funktionskern, der die Basis abgibt für das ursächliche Wirken bei der blastomatösen Zellentartung. Die Nutritionssphäre schaltet für diesen Vorgang gänzlich

drüsenzellen entwicklungsgeschichtlich als Abkömmlinge der Epidermis zur Melaninproduktion latent chemisch eingestellt sind. Sie sind so imstande, die molekularen Umlagerungen bei der Melaninsynthese restlos durchzuführen, so dass sich keine Basis für die Entstehung des „Proliferationsferments“ ergibt.

aus. Der Proliferationskern erfährt erst sekundär durch die vorausgegangene primäre Entartung der spezifischen Zellfunktion seine Aktivierung. Diese Erkenntnis gibt uns auch die Bestätigung dessen, was wir oben rein deduktiv aus den organotypen Erscheinungsformen des Werdegangs der Geschwülste geschlossen hatten: dass sie ein Produkt der gestaltenden Wirkungsprinzipien der Organogenese sein müssten. Wir sahen, dass die blastomatöse Zellumprägung gerade den ontogenetisch festgelegten Zellcharakter, wie er während des organotypen Wachstums embryonaler Entwicklung spezifisch herausgebildet wurde, in dieser, seiner spezifischen Differenzierung trifft. Er wird von neuem umgebildet, und so tritt die Zelle in folgerichtiger Wiederholung organogener Reaktionsweisen von neuem in einen formalen Bildungsprozess ein. Wir verstehen so auch sofort, warum das Tumorwachstum gelegentlich auch in seinem späteren Verlauf organoide Entwicklungsvorgänge in allen nur möglichen Variationen wiederaufleben lässt, nicht nur im Beginn des Prozesses. Besonders instruktiv zeigte sich das bei den multiplen Mammablastomen des Hundes. Das mannigfache Tumorbild, all' die progressiven, sekundären Teilvorgänge, wie ich sie kurz skizzierte, erklärten sich aus der Wirkung organogener Bildungspotenzen entdifferenzierten Bindegewebes wie Drüsenparenchyms (Cancroidgenese). Es ergab sich damit eine einheitliche Auffassung der Mischtumoren auf der Basis organoider Gestaltungsvorgänge, deren Kausalität eben bedingt ist in dem biologischen Mechanismus der Tumorengnese. Dieses pathologische Wirken organogenetischer Reaktionsweisen im späteren Tumorwachstum ist aber sichtlich nur dann möglich, wenn schon dessen initiale auslösende Vorgänge in dem Chemismus der spezifischen, embryonal herausgebildeten Zellorganisation Platz greifen. Wenn es dann gegebenenfalls unter dieser funktionellen Entgleisung schliesslich zur Entdifferenzierung der Zelle kommt, so können deren embryonale Bildungsfähigkeiten wieder von neuem aufleben, wie ich das oben erörterte.

Die Resultate, die die analytische Biologie der gezeichneten drei geschwulstbildenden Prozesse erbrachte, werden auch befruchtend auf die Aetiologie aller anderen Tumoren wirken. In ihren Erscheinungsformen bieten sie alle das gleiche Prinzip. Damit bleibt nur die Annahme, dass auch Mittel und Ursachen der Morphogenese überall identisch sein werden. Zunächst boten sich uns hier die ganz unzweifelhaften Merkmale einer diffusen Tumorentwicklung aus vollwertig differenzierten, organisch eingefügten Zellen.¹⁾ Die bisher fast allgemein vertretene

1) Zu den analogen Resultaten ist Versé (Verhandl. d. D. Path. Ges., Bd. 12) bei seinen Untersuchungen über die Histogenese der Schleimhautcarcinome des Magendarmkanals gekommen.

Anschauung, dass die Geschwülste alle in ihren Ausgangspunkten auf embryonal, bzw. postembryonal ausgeschaltete Gewebskeime zurückzuführen sind, ist also einer Revision zu unterziehen. Es liegt mir fern, den Modus der Tumorengnese aus dem normalen Gewebe heraus für die Blastome generalisieren zu wollen. An manchen Stellen des Körpers müssen wir den Werdegang der Geschwülste aus Zellen, die infolge einer Entwicklungsstörung isoliert wurden, mit aller Gewissheit annehmen, wie ich in meiner in der Berliner tierärztlichen Wochenschrift, 1908, Nr. 4 u. 5 erschienenen Arbeit: „Zur Kritik des Geschwulstproblems“ dargelegt habe. Aber so viel ist sicher, dass bei der histogenetischen Deutung der Tumoren das Prinzip der Keimversprengung sehr zu reduzieren ist, dass überwiegend nach dem Muster der hier vorliegenden Fälle die blastomatöse Entartung an den völlig ausgereiften, normalmässig eingefügten Zellelementen einsetzen wird. Sehr häufig wird sich natürlich diese Frage gar nicht entscheiden lassen. Aber das ist für die Erkenntnis der Tumorengnese auch gleichgültig. Es genügt die Tatsache, dass der Tumorbildung sowohl embryonal ausgeschaltete Zellkeime wie normal entwickelte Gewebe unterliegen können.

Der Vorgang der ontogenetischen Isolierung von Zellen reicht ja auch nicht aus, um damit aus ihnen eine spätere Geschwulstentwicklung zu veranlassen. Robert Meyer konnte ein grosses Material beibringen, wo die embryonal verlagerten oder nicht verbrauchten Zellen bei ihrer weiteren Existenz keinerlei Wucherung eingingen, sich schliesslich sogar zurückbildeten und verschwanden. Dagegen ist es leicht verständlich, dass das abnorme Milieu, in dem sich der Zellchemismus hier findet, sichtlich eine Prädisposition zu jener oben näher erörterten chemischen Anaplasie abgibt, die bei der Tumorengnese ursächlich wirkt. Der spezifische, also der Funktionschemismus der „ausgeschalteten“ Zellen ist nicht vollwertig entwickelt. Demzufolge ist er auch nur mangelhaft, d. h. nur in mehr oder weniger geringem Umfang auf die molekulare Einordnung jener Funktionsmaterialien — ganz allgemein gesprochen — eingestellt, wie sie sich der zellartgleichen, aber chemisch ausdifferenzierten Umgebung bieten. Diese abnormen stofflichen Beziehungen bedingen sichtlich eine Prädisposition zu einer Entgleisung der spezifischen Zellorganisation, so weit sie eben hier schon entwickelt ist. — In diesem Sinne erklärt sich z. B. auch die gar nicht so seltene maligne Umwandlung von Teratomen. — Demzufolge werden embryonal verlagerte, dem Organgefüge morphologisch wie physiologisch nicht vollwertig eingegliederte Zellen dieser Entartung ihrer spezifischen Organisation unterliegen können — besonders unter dem Einfluss der Seneszenz, worauf ich noch zurückkomme —, auch ohne dass jene Reizmomente für diesen Vorgang einleitend wirken, wie wir sie in atypischer Funktion bereits kennen lernten, und wie sie uns

in entzündlichen Prozessen, in gewissen Kohlenwasserstoffderivaten usw. bei unseren weiteren ätiologischen Betrachtungen noch entgegnet werden. Dagegen kann die postembryonale Isolierung von Zellen bei Regenerationsprozessen usw., wie sie Ribbert für die Tumorengnese verantwortlich macht, keine Prädisposition für ihre blastomatöse Umprägung bieten. Hier handelt es sich um Zellen, die von normalmässig ausdifferenzierten Elementen abstammen und demzufolge bei dem stofflichen Austausch mit der Umgebung nicht jenen Schwierigkeiten ausgesetzt sind, die der embryonal ausgeschalteten, also funktionell nicht vollwertig entwickelten Zelle erwachsen.

Jedenfalls ist diese Prädisposition aber auch hier keine angeborene atypische Qualität der Tumorzellen, wie sie z. B. Borst allgemein für die Entwicklung der Geschwülste in Anspruch nimmt. Der ganze Ursachenkomplex vollzieht sich erst zur Zeit des Beginns der eigentlichen blastomatösen Vorgänge: Wir haben das Kausalitätsprinzip der Tumorengnese kennen gelernt in einer Desorganisation des funktionellen Leistungskerns der Zellen. Das sind also Momente, die sich erst im Laufe des funktionellen Stoffwechsels entwickeln können, die aber, wenn sie erst einmal in dem Chemismus der Zelle aufgetreten sind, alsbald auch die stoffliche Basis aktivieren, die der Proliferationspotenz der Zelle zugrunde liegt. Solche ursächlichen Faktoren können auch in ausgeschalteten Zellen nicht angeboren sein. Wir gewannen für diese Vorgänge ein positives Material.

Dasselbe lässt uns des weiteren erkennen, dass die von Albrecht vertretene Anschauung: die Tumoren könnten sich nur aus Zellen entwickeln, die eine höhere Avidität für die Nährsubstanzen besitzen, ebenso die Ehrlichsche Auffassung, dass der erste Anstoss zur Tumorbildung auf einer konstitutionellen Schwächung des Gesamtorganismus beruht, nicht zutreffend ist. Wir sahen, dass das Kausalverhältnis des Prozesses sich von vornherein lediglich in der Zelle abspielt. Nach Art des tumorbildenden Mechanismus, wie wir ihn verstehen lernten, kann bei seiner Auslösung der restierende Körper gar keine Rolle spielen. Das gilt in gleicher Weise für die kritische Bewertung der Abnahme von Gewebswiderständen in der Zellumgebung, wie sie Lubarsch als ursächlich für die proliferative Entartung einer Zelle angesehen hat. Die Zelle fängt an selbständig zu wuchern lediglich kraft ihrer **intrazellulären** Potenz, die ihr durch den chemischen Reflex zwischen **abgearbetetem** Funktionskern und dem Proliferationskern gewährleistet wird. Wenn sich dieser intrazelluläre Reaktionskreis vollzieht, beginnt die Wucherung, ohne Rücksicht auf die Wachstumswiderstände der Umgebung. Im übrigen ist jene Aviditätspotenz der Tumorelemente lediglich die Folge der funktionellen Zeldestruktion, worauf ich noch später im Rahmen

des Problems der Ueberimpfbarkeit der Geschwülste des näheren eingehen werde. Die fundamentale Tatsache kann nicht genug betont werden, dass es physiologisch normale Zellen sind, die der blastomatösen Entartung unterliegen.

Die Ursachen des Prozesses vollziehen sich einzig und allein in dem spezifischen Funktionskern der Zelle, indem die Molekularstruktur desselben abartet, d. h. sich atypisch einstellt. Es ist nicht die Verminderung, der Niedergang der Funktion, die nach Beneke eine Zunahme der vegetativen Kräfte der Zelle bedingen und so eine tumormässige Zellwucherung auslösen sollen, sondern die Abartung, der **erneute Wandel** in der chemischen Organisation des spezifischen Funktionskerns der Zelle ist es, die nach meinen obigen Ausführungen in organogenetisch begründetem, chemischem Reflex die selbständigen Proliferationspotenzen der Zelle wieder auslösen. In anderer Weise liess sich der Erscheinungskomplex der von mir hier näher referierten tumorbildenden Prozesse gar nicht erklären. Darauf möchte ich mit Nachdruck hinweisen. Da es sich hier um das klassische Geschehen gutartiger wie bösartiger Tumorentwicklung handelt, so ergibt sich für uns damit die unabweisbare Forderung, dass wir dem gefundenen Kausalitätsprinzip der Tumorengnese alle Erfahrungen, die uns sonst die Onkologie gebracht hat, restlos einzugliedern suchen. Und wir werden sehen, dass sie sich alle der gegebenen Deutung von den Ursachen blastomatöser Zellumprägung und selbständiger Zellproliferation zwanglos einfügen.

In dem Prinzip dieser Tumorengnese liegt ferner der definitive Bruch mit der alten Maxime, dass der Tumor stets nur aus sich heraus wächst. Der gleiche Werdegang zur Tumorzelle, wie er im Beginn des Prozesses einsetzt, wird sich natürlich auch an den benachbarten Elementen des betreffenden Gewebssystems wiederholen können, so dass dann eine Anzahl von Proliferationszentren für das Geschwulstwachstum vorliegt, wofür sich uns oben die konkreten Beispiele boten. Auch werden wir nun damit zu rechnen haben, dass bei dem Auftreten von **Rezidiven** durchaus nicht Krebsgewebe bei der Entfernung des Primärtumors zurückgeblieben zu sein braucht, von dem aus dann die erneute Wucherung ihren Ursprung genommen hätte. Im Rahmen der uns nunmehr gewordenen Krebskenntnis ist es eine selbstverständliche Folgerung, dass der Ursachenkomplex, der zu der Entstehung des Primärtumors führte, später nach vollständiger Beseitigung desselben sich von neuem an anderen Stellen vollziehen kann, wenn nicht durch ein weit ins gesunde Gewebe hineinreichendes Operieren die Organteile entfernt wurden, von denen bereits Zellen zur proliferativen Entartung gekommen waren. Ich will dies am Rektumcarcinom illustrieren. Von den flächenhaft, infiltrativ wachsenden Prozessen will ich ganz absehen. Aber hat hier z. B. ein zirkumskripter

Tumor bestanden, der noch bei geringer Entwicklung entfernt wurde, so bleiben Teile des Rektums zurück, deren Schleimhautepithelien unter den gleichen biologischen Bedingungen weiterleben, die bereits bei anderen zur carcinomatösen Entartung geführt haben. — Diese biologischen Bedingungen werden uns noch des eingehenderen beschäftigen. — Unter diesen Umständen kann natürlich der carcinomatöse Prozess sich späterhin wiederholen an Rektumteilen, die bei der ersten Operation noch keine Wucherung eingegangen waren. Das zeigen uns jene Fälle aus der Praxis, wo noch in späten Jahren nach der Operation „Rezidive“ eingetreten sind. Diese Ueberlegungen raten also dringend dazu, bei der Operation selbst kleiner zirkumskripter Mastdarmkrebse das Rektum so weit wie möglich zu entfernen.

Auf der Basis der organotypen Tumorengnese, wie wir sie besonders bei den Mammatumoren kennen lernten, verstehen wir auch sofort, warum die epithelialen und die höher differenzierten mesenchymalen Elemente bei ihrer blastomatösen Wucherung den ihnen inhärenten Bauplan des Organs nicht ganz gesetzmässig durchführen. In der ganzen Organogenese sehen wir eine feste Beziehung zwischen Funktion und Form sich geltend machen. Mit der höheren Differenzierung eines Gewebes wird sein Wachstumsmodus komplizierter. Es ist da nur folgerichtig, wenn die Tumorzellen, nachdem ihr funktioneller Chemismus abartete, also minderwertig wurde, nunmehr auch in ihrer formativen Tätigkeit gewisse atypische Wege, einen Rückschritt im Organisationsprinzip eingehen. Das geschieht aber meistens nur bis zu einem gewissen Grade, denn das histologische Bild des Tumors lässt fast stets den Gewebstypus seines Ausgangsortes erkennen. Grade darin kommt auch wieder die **organogene Direktive der Blastomentwicklung** zum Ausdruck, dass die in den Zellen potentiell vorhandenen, inhärenten Kräfte bei ihrer Proliferation trotz der Atypie stets wieder in gesetzmässiger Spezialität und Proportionalität gestalten. Eine Ergänzung finden diese Betrachtungen in der Erscheinung, dass mit der Proliferationsintensität der Zellen ihr spezifischer stofflicher Organcharakter und damit ihre organbildenden Potenzen im reziproken Verhältnis weitgehend schwinden, wie wir das schon bei der Erörterung des Begriffs der Malignität von anderen Gesichtspunkten aus wahrnahmen. So fand Apolant bei den Mäusekrebsen in dem Wachstumstempo ein greifbar formbestimmendes Moment. Bei langsamem Wachstum prägte sich ein azinöser Bau aus, bei lebhaft gesteigertem eine diffuse Lagerung der Tumorzellen. Dem analog begegnete Petersen ausgesprochenen Differenzen in der Malignität histologisch verschieden gebauter Mastdarmkrebse beim Menschen.

In zweiter Linie haben wir hier zu berücksichtigen, dass die Blastome der zusammengesetzten Drüsen doch immer nur von den sekretorischen oder

den Gangelementen ihren Ursprung nehmen, dass also damit die eine Komponente der spezifischen Organelemente, die doch als bereits ausdifferenzierte Zellen zu progressiver Proliferation übergehen, für die Anlegung des Organgefüges in dem sich entwickelnden Blastom ausschaltet. Dass aber die von der spezifischen Funktion geleistete organogene Komponente, die dem Gewebe jeweils eine bestimmte formale Entwicklung gibt, den blastomatösen Zellen bei der Entartung ihrer chemischen Organisation gänzlich verloren gehen kann, beobachtete ich bei der Melanocarcinomatose der Nebennieren bei den Schimmelpferden: Die metastatischen Knoten in der Lunge usw. zeigten keine Organstruktur. Die gewucherten Fasciculatzellen — aus der Nebennierenrinde — lagen hier regellos dicht aneinander gefügt, ohne dass jenes blutgefässreiche Organgefüge zur Entwicklung gekommen wäre, wie es sonst die Metastasen bösartiger Tumoren der Nebennierenrinde scharf charakterisiert. Durch den zellartfremden Melaninstoffwechsel war eben eine völlige Desorganisation des ontogenetisch festgelegten Zellcharakters erfolgt: Wieder ein Beleg dafür, wie gerade die Molekularstruktur des letzteren die Basis abgibt für das ursächliche Wirken bei der blastomatösen Zellentartung. Auch für die Erkenntnis physiologischer organogener Bildungsvorgänge ist das Verschwinden der das spezifische Organwachstum auslösenden Zellkomponente von grosser Bedeutung. Es ist damit eindeutig bewiesen, dass es stoffliche Elemente sind, unter deren Wirkung der formale Werdegang eines Organs steht.

Dass des anderen bei dem blastomatösen Prozess der **Wachstumsreiz** — allgemein gesprochen — **der zeitlichen Beschränkung entbehrt**, folgert sich zwanglos daraus, dass die Tumorelemente infolge der Abartung ihres Zellcharakters nunmehr natürlich auch den physiologischen gegenseitigen Wachstumskorrelationen der Gewebssysteme, bzw. Organe im Organismus entzogen sind. In ihrer chemischen Anaplasie sind sie biologisch selbständige Gebilde geworden, für die physiologische Wirkungsprinzipien stofflich keinen Angriffspunkt mehr haben. Ihr Wucherungsprozess hält an, so lange mit dem pathologischen Stoffwechselmilieu im Zellcharakter die auslösenden Faktoren für die selbständige Proliferationspotenz der Zelle gegeben sind. Bei gutartigen Tumoren tritt hierin häufig ein Wandel ein, ihr Wachstum erschöpft sich. Die Abartung in der stofflichen Basis der spezifischen Zellfunktion ist hier eben nur von sehr geringem Umfang — dementsprechend auch die geringe Wucherungstendenz —, und damit ist die Möglichkeit gegeben, dass die stoffliche Störung wieder einen Ausgleich findet: Die Quelle des Proliferationsferments ist versiegt. Aber auch bei malignen Gewebswucherungen ist vereinzelt ein spontanes Abklingen und Schwund des Prozesses beobachtet worden, wie z. B. der oben zitierte Gouldsche Fall beweist, wo bei einer

Frau ein Mammacarcinom nach mehrfachen Operationen wiederholt rezidierte, schliesslich aber spontan verschwand, als bei der Patientin sich die Menopause einstellte. Im Rahmen unserer Betrachtung findet dieser Vorgang die einfache Erklärung, dass mit der Stilllegung der Sexualsphäre auch der funktionelle Reiz für die Mammae aufhörte, der sich aus der Ovulation herleitete und zwar in stofflich atypischer Konstitution, so dass er, wie ich schon in anderem Zusammenhang dargelegt habe, die Milchdrüsenzellen zur Entgleisung in der Molekularstruktur ihres Funktionskerns hatte bringen können. Mit seinem Versiegen war den krebsigen Milchdrüsenepithelien die Basis ihres abgearteten spezifischen Funktionsstoffwechsels genommen. Umgekehrt lernten wir aber bei der Melanosarkomatose der Schimmelpferde kennen, dass das spezifische Substrat des proliferativ malignen Zellchemismus auf die Zellgenerationen vererbt werden kann, also im Zelleben zur Konstanten wird, ohne dass die Auslösungsursachen fortwirken.

Hinsichtlich der **Malignität** lehren uns die beschriebenen tumorbildenden Prozesse, dass die wirksamen Kräfte des bösartigen Tumorstadiums nur graduell von denen der benignen Wuchsform verschieden sind: Mit der potenzierten Störung in der Molekularstruktur der spezifischen Zellorganisation muss auch, wie ich oben zeigte, die Teilungspotenz der Zelle eine gesteigerte Tätigkeit entfalten, d. h. mit Ausgang in Malignität. Setzt diese Störung von vornherein mit aller Vehemenz ein, so haben wir sofort die maligne Wucherung. Die Malignität bedeutet demnach in der Biologie der Tumorzellen gegenüber der benignen Wachstumspotenz keine besondere Komponente, sondern auch sie resultiert wie diese aus dem abgearteten Getriebe des spezifischen Zellchemismus. Lediglich die maximale Steigerung der prinzipiell gleichen zellularen Störung bedingt den Effekt der Malignität. So sehen wir auch allgemein bei Carcinomen wie Sarkomen diejenigen Qualitäten, welche dem bösartigen Wachstum zugrunde liegen, die weitgehendsten Differenzen in ihrer Intensität aufweisen.

Die Gunst der Umstände liess uns in den hier vorliegenden Fällen speziell die **Bedeutung der Funktionsbiologie für die Tumorengnese** erkennen. Dieses Prinzip muss ersichtlich auch bei allen anderen Blastombildungen tätig sein, denn ihre Erklärung kann nur in einer einheitlichen Formel befriedigen. Ganz allgemein muss der Ursachenkomplex der Tumorengnese in einer Störung des funktionellen Zellchemismus gegeben sein, mit einer Abartung jenes funktionellen Reizes, der auch im Laufe der Organogenese, also des organotypen Wachstums der Ontogenese, die Mobilisierung der selbständigen Zellproliferation auslöst. Bei einem grossen Teil der Tumoren tritt uns nun in der Tat eine atypische Sekretion entgegen, so dass sich ihre Biologie ohne weiteres den Ge-

dankengängen einfügt, die uns hier zur Deutung des Problems führten. Unsere Auffassung dieser abgearteten funktionellen Tätigkeit der Geschwulstzellen bedarf nur dahin einer Abänderung, dass die atypische Leistung nicht die Folge der blastomatösen Entartung ist, wie man bisher die Erscheinung deutete, sondern dass sie umgekehrt primär zustande kommt und nun ihrerseits den Charakter der Tumorzellen auslöst.

In anderen Fällen gelangt die Atypie der Funktionssphäre der epithelialen Tumorzelle nicht zum sichtbaren Ausdruck, sei es, dass sie, wie z. B. beim Nierenkrebs, ihre funktionelle Basis mit dem Ausscheiden aus dem normalmässigen Gefüge der Nierenstruktur verloren hat, sei es, dass sie durch die Abartung in der Molekularstruktur ihres Funktionskerns so weit in ihrer spezifischen Organisation entdifferenziert wurde, dass sie eine funktionelle Tätigkeit überhaupt nicht mehr leisten kann. — Dieses letztere Moment wird uns wiederholt noch beschäftigen. — Schliesslich haben wir da, wo scheinbar eine normale Sekretion von statten geht, wie in manchen Schilddrüsentumoren, damit zu rechnen, dass es sich hier um stoffliche Verschiebungen in der Zellfunktion handelt, die im Bilde nicht zur Geltung kommen. Denn das ist das *punctum saliens* der Tumorengnese, dass hier die Zelle, so weit sie physiologisch eine sekretorische Leistung zeitigt, primär in dieser abartet. Die Sekretion ist der Betriebs-effekt des spezifischen Funktionskerns der Zelle, und dessen Molekularstruktur hat eine Abänderung erfahren, wenn die Zelle zu selbständiger, zu tumormässiger Wucherung übergegangen ist. Jene Abänderung löst erst die selbständige Proliferationspotenz aus. Eine Tumorzelle kann also ein normales Sekretionsprodukt nicht mehr liefern. Die Genese der oben referierten, tumorbildenden Prozesse erbrachte für diese Vorgänge ein eindeutiges Beweismaterial.

Welch' ursächliche Bedeutung grade der Abartung des spezifischen Funktionschemismus der Zelle für deren blastomatöse Umprägung zukommt, bezeugen uns auch jene eigentümlichen Skeletttumoren von Schilddrüsenbau, wie sie in Fällen von gutartigen Strumen, aber auch bei normaler Thyreoidea gefunden werden. Gierke (Virchows Arch., Bd. 170), ebenso Ribbert führten sie auf Schilddrüsenepithelien zurück, die nach dem Prinzip der Parenchymzellenembolie auf dem Blutwege verschleppt wurden. Sie erfuhren speziell im Knochensystem eine Weiterentwicklung, weil offenbar zwischen beiden Organen ein stofflicher Zusammenhang bestehe, wie er in den Beziehungen zwischen Thyreoidea und Knochenwachstum zum Ausdruck komme. Die Tatsache, dass verschleppte normale Schilddrüsenepithelien im Knochensystem zu tumormässiger Wucherung übergingen, war bisher einem Verständnis nicht zugänglich. Sie erklärt sich uns restlos im Rahmen unserer Tumorenerkenntnis. Wie die genannten Autoren schon ausgeführt hatten, besteht zwischen dem spezifischen

Stoffwechselmilieu der Schilddrüsen- und der Knochenmarkselemente eine gewisse chemische Affinität, die den ersteren ein Fortkommen im Gewebe der letzteren ermöglicht. Es bedarf keiner besonderen Begründung, dass diese chemischen Beziehungen wiederum nur in der spezifischen Funktionssphäre der Zellen ihre Basis finden können. Der Funktionskern der Schilddrüsenepithelien ist aber in seiner molekularen Tätigkeit auf ganz spezifische Ausgangsstoffe in der Zellumgebung angewiesen, die sich ihm natürlich nunmehr im Knochenmark in anderer Konstitution bieten werden. Dass sie hier überhaupt Eingang in den Zellchemismus der Schilddrüsenepithelien finden, beruht in jenen physiologischen Beziehungen, wie sie zwischen beiden Organen bestehen. Aber diese Möglichkeit wird der ins Knochenmark verschleppten normalen Schilddrüsenzelle gerade zum Verhängnis. Es geraten in ihren spezifischen Funktionsschemismus Stoffe, deren molekularen Abbau sie nicht restlos durchzuführen vermag, mit der unausbleiblichen Folge, dass die Molekularstruktur ihres Funktionskerns unter dieser stofflichen Irritierung der Entgleisung anheimfällt: die normale Schilddrüsenzelle wird im Knochenmark zur Tumorzelle. Diese Tatsache gibt uns einen erneuten Beweis für die Richtigkeit unserer Tumorengnese.

Einen gleich instruktiven Vorgang bietet uns die Humanpathologie in dem Melanom der Nebenniere. Ich hatte schon oben einmal darauf hingewiesen, dass in allen Fällen von Melaninproduktion in der Nebennierenrinde auch eine carcinomatöse Entartung derselben vorhanden war. Ohne eine solche ist Melanin in diesen Organzellen nicht gefunden worden. Die Melaninproduktion stellt für die Fasciculataepithelien der Nebennierenrinde eine atypische Leistung dar. Mit der Abartung der organogenetisch festgelegten Molekularstruktur des Funktionskerns sind aber in der Zelle die auslösenden Kräfte selbständiger Zellwucherung gegeben, das „Proliferationsferment“, wie ich speziell bei der Deutung der Melanosarkomatose der Schimmelpferde dargelegt habe.

Vielfach unterbleibt aber in den dem Tumor zum Ausgang dienenden Zellen jede Funktionsäusserung, z. B. bei den Sarkomen, bei den Endotheltumoren, oder solchen, die aus dem Gangepithel hoch entwickelter Drüsen ihren Ursprung nehmen, oder wir haben es mit Blastomen zu tun, die sich aus embryonalen, also funktionell noch nicht vollwertig differenzierten Zellen herleiten. — Das Paradigma für den letzteren Typus geben die Adenosarkome der kindlichen Niere, die, wie Max Trappe (Frankfurter Zeitschr. f. Pathologie, Bd. 1) zeigte, in ihren Formationen einen bestimmten embryonalen Entwicklungszustand des Organs ständig wiederholen. — Für eine funktionelle Störung als Ausgangspunkt der blastomatösen Zellentartung bieten sich hier fürs erste keine Möglichkeiten. Wir brauchen uns aber nur zu erinnern, dass wir in letzter In-

stanz die Abartung des organogenetisch festgelegten spezifischen Zellchemismus als Ursachenmoment erkannten, der seinen Ausdruck in der Funktion finden konnte. Jede Zelle zeigt aber, wie die von Ehrlich zuerst ausgeführten Immunisierungsversuche mit den verschiedenen Zellsystemen bewiesen haben, diese jeweils ganz spezifische Molekularstruktur ihres Eiweiss, die auf den Stoffwechsel wieder in ganz bestimmter Richtung eingestellt ist¹⁾. In den Molekularumlagerungen, die hierbei erfolgen, können natürlich aber ebenso tiefgreifende Verschiebungen erfolgen, wie dort, wo die Zelle spezifische, sekretfähige Stoffe synthetisch aufbaut und dabei einer Entgleisung anheimfällt. Der Effekt ist die prinzipiell gleiche chemische Anaplasie der spezifischen Zellproteine, wie sie in unseren Fällen durch die atypische Funktionstätigkeit ausgelöst wurde. Damit hat sich das Problem der Tumorengnese bei „nichtfunktionierenden“ Elementen, das zunächst Schwierigkeiten dem Verständnis zu bereiten schien, in dem gleichen Prinzip gelöst, wie es der Entstehung „sezernierender“ Geschwülste zugrunde liegt. A priori war das freilich nicht anders zu erwarten.

Die Krebsätiologie.

Im Zusammenhang mit den letzten Betrachtungen bietet sich uns als sehr instruktive Ergänzung die Tatsache, dass es so ausserordentlich häufig seneszenten Zellen sind, die der carcinomatösen Entartung anheimfallen. Gerade die Epithelien zeigen meistens auf Grund ihrer funktionellen Tätigkeit einen besonders komplizierten Stoffwechsel, der um so eher der Gefahr einer Entgleisung ausgesetzt ist, wenn es sich um einen Organismus in vorgerückteren Jahren handelt. In solchem nimmt in allen seinen Elementen die Widerstandsfähigkeit gegen Insulte irgendwelcher Art mehr und mehr ab, und es ist verständlich, wenn damit gelegentlich auch der spezifische Funktionschemismus der Zellen aus den Bahnen gerät, die ihm ontogenetisch festgelegt sind. Zwei Momente sind es, die die Hand hier im Spiele haben. Einmal ist es die Zelle selbst, die in ihrem spezifischen Chemismus durch langwierige Katarrhe, Entzündungen, wie sie in den hier vorliegenden Fällen nach der Anamnese stets vorausgegangen sind, geschwächt ist: ihre Funktionstätigkeit erlitt langandauernde Störungen, die wir hier nur im Sinne eines teilweisen Ausfalls, bzw. einer Steigerung der Funktion kennen, nicht als funktionelle Abartung. Ich erinnere nur an die Magendarmkrebse, wo ganz allgemein die Patienten — es sind fast stets ältere Personen — jahrelang an schweren

1) In diesem Sinne will ich auch da, wo eine sekretorische Leistung der Zelle nicht vorliegt, von einem funktionellen Leistungskern sprechen.

Verdauungsstörungen gelitten haben. Es wird von individuellen Differenzen abhängig sein, ob damit die gealterte Epithelzelle sich schliesslich in der Vitalität, in der Sicherung des folgerichtigen Ablaufs ihres **spezifischen** Funktionsstoffwechsels erschöpft und nun in dessen spezifischem Getriebe ohne weitere äussere Veranlassung entgleist. Aber andererseits befinden sich grade solche geschwächten Epithelien meistens in einem pathologischen Nährmedium — ganz allgemein gesprochen —, das sie sich selbst durch ihre mangelhafte Funktion geschaffen haben: eben da, wo der entzündliche Prozess noch nicht zum Abschluss gekommen ist — chronische Magen-, Darmkatarrhe —. Nun ist jede Zellart in ihrer spezifischen, also funktionellen Zellorganisation auf einen ganz bestimmten molekularen Austausch mit ihrer stofflichen Umgebung eingestellt. Wird diese abnorm, so erwachsen damit natürlich auch der regelrechten Unterhaltung der spezifischen Zelltätigkeit Schwierigkeiten. Die Zelle wird sich zunächst vermöge ihrer vitalen Potenz gegen diese stofflich abnormen Elemente abschliessen können, so dass sie ihr spezifisches Getriebe aufrecht zu erhalten vermag. Hat sie aber erst einmal in dem vorher dargelegten Sinne in ihrer chemischen Energie, den Funktionsstoffwechsel ordnungsgemäss durchzuführen, Einbusse erlitten, so vermag sie sich schliesslich gegen die stofflich abnorme Umgebung nicht mehr zu wehren: die Molekularstruktur der spezifischen Zellorganisation fällt der Entgleisung anheim, indem die zellartfremden Stoffe in ihrem Chemismus Eingang gefunden haben. Jeder derartige tiefgreifende Wechsel in der **spezifischen** Zellorganisation bedingt aber die Aktivierung des Proliferationsmechanismus, aus den organogenetischen Gründen, wie sie sich oben zur Einsicht boten. Die Praxis bietet uns eine instruktive Beleuchtung dieser die Geschwulstentwicklung vorbereitenden und schliesslich sie auslösenden Momente in dem neuerdings von Burckhardt — Frankf. Zeitschr. f. Path., Bd. III — erhobenen Befund. Burckhardt konstatierte, dass die multiplen kleinen gutartigen Dünndarmcarcinome fast nur bei chronisch-entzündlichen Darmveränderungen — z. B. Tuberkulose —, bzw. im hohen Alter auftreten.

Dieses pathologische Stoffwechsellmilieu der Zelle macht sich ganz offensichtlich in der Aetiologie der Geschwülste weit verbreitet bemerkbar. Wir begegnen ihm z. B. auch bei der Entstehung von Carcinomen auf der Basis chronischer Entzündungen, von Magengeschwüren, von tuberkulösen und luetischen Geschwüren, oder an der Zunge und Backenschleimhaut im Anschluss an wiederholte Verletzungen durch kariöse Zähne, oder beim Lungenkrebs von Spinnerei-, Zigarren- und Metallarbeitern als Folge der durch den ständig eingeatmeten Staub bewirkten chronisch-entzündlichen Vorgänge in der Lunge, oder bei der speziell am Knie relativ

häufigen Sarkomentwicklung in offenbarem Zusammenhang mit einer vorausgegangenen Verletzung der Gelenkgegend. Das Gleiche bieten uns die so offensichtlichen Beziehungen zwischen Gallensteinen und Gallenblasencarcinomen. Habermeld — Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. VII — zeigte hier, wie bei den Frauen in gleich überwiegendem Verhältnis den Männern gegenüber Gallensteine und Gallenblasencarcinome vorkommen. Umgekehrt entwickelt sich der Zungenkrebs und Lippenkrebs weit häufiger bei Männern wie bei Frauen, sichtlich als Ausdruck dessen, dass bei den Männern das Rauchen die Krebsentstehung an Lippen und Zunge begünstigt, unter gewissen Umständen, wie ich noch zeigen werde. Für den Urogenitalkrebs hat Posner — Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. I — darauf hingewiesen, wie hier stets chronische Reize gewissermassen ein Vorstadium der Krebserkrankung bilden. Und solche Beobachtungen sind fast für alle Krebsarten in der Literatur niedergelegt worden. Ich bin fest überzeugt, dass eine genaue Erhebung der Anamnese ergeben würde, wie bei den allermeisten Krebspatienten chronisch-entzündliche Reizzustände, gleichgültig welcher Natur, an dem Orte der späteren Krebsentwicklung unmittelbar vorausgegangen sind.

Diese Erscheinungen lassen sich im Sinne des gefundenen Ursachenprinzips der Tumorengnese wieder nur so erklären, dass in dem abnormen Säftemilieu, in dem sich die Zelle hier infolge der meist chronischen entzündlichen Vorgänge befindet, stoffliche Elemente auftreten, die in den Chemismus der Zelle Eingang finden und hier bei ihrer molekularen Umsetzung speziell die **spezifische** Funktionssphäre, wie sie den Zellcharakter bedingt, irritieren. Diese muss dadurch auf die Dauer unausbleiblich in ihrer chemischen Energie, ihren Stoffwechsel ordnungsgemäss durchzuführen, geschwächt werden, wie ich das vorher bei der Deutung der Genese der Magen-Darmkrebse des näheren erörterte. Schliesslich kann sich die chemische Basis des **funktionellen** Leistungskerns der Zelle gegen diese ständigen Angriffe auf ihr spezifisches Getriebe nicht mehr abschliessen und kommt so zur Abartung ihrer Molekularstruktur, indem in sie offenbar einzelne jener aus dem entzündlichen Prozess resultierenden chemischen Körper ihre Eingliederung erfahren. Damit unterliegt die **sonst stabile** chemische Organisation des **Zellcharakters** wieder einem **Wandel**, wie im Laufe der Organogenese, mit dem Effekt, dass so wie dort physiologisch, hier pathologisch die **selbständige** Proliferationspotenz der Zelle von neuem ausgelöst wird.

Dass nicht immer bei Geschwüren, überhaupt chronisch-entzündlichen Zuständen die blastomatöse Umprägung von Zellen erfolgt, beruht offenbar einmal in der Art der durch die chronische Entzündung bedingten chemischen

Störung des Gewebes. Die kann stofflich natürlich sehr verschieden sein. Eben nur unter gewissen Umständen, deren Bestimmung uns freilich unmöglich ist, kommt es hier zur Bildung chemischer Körper von solcher Konstitution, dass sie mit ihrem Eintritt in die Biologie der Zelle deren spezifische, also funktionelle Organisation zu destruieren vermögen. Sehr wahrscheinlich ist es, dass die Heftigkeit der mit dem entzündlichen Prozess einhergehenden chemischen Gewebsstörung hierbei eine Rolle spielt¹⁾. Andererseits werden für die Entscheidung, ob eine Zelle in dieser Weise zur funktionellen Entgleisung kommt, jedenfalls auch individuelle Differenzen massgeblich sein, für die wir lediglich den Begriff der **Prädisposition** zur Verfügung haben. Wenn wir sehen, dass ein Organismus in bestimmter Richtung eine geringere Widerstandsfähigkeit aufzuweisen hat, wie ein anderer, so wird das natürlich auch für die Zelle bei der ordnungsgemässen Durchführung ihres eben im Laufe der Organogenese **festgelegten spezifischen** Chemismus Geltung finden. Wird solch' prädisponierte Zelle von jenem pathologischen Stoffwechselmilieu betroffen, wie wir es in den gegebenen Fällen vor uns haben, so wird sie leichter den entstandenen Schwierigkeiten bei der Aufrechterhaltung ihrer spezifischen Molekularstruktur unterliegen wie eine andere Zelle, die in dieser Hinsicht über eine grössere chemische Energie verfügt. Veranschaulicht werden uns diese biologischen Differenzen in dem garnicht so seltenen gehäuften Vorkommen von Geschwülsten, speziell auch Krebsen bei demselben Individuum. Auch noch in anderem Zusammenhang wird uns die Frage der individuellen Prädisposition beschäftigen.

Eine Exemplifizierung der Wirksamkeit des abgeänderten, pathologischen Nährmilieus für die blastomatöse Zellumprägung bieten auch

1) Zur Illustrierung dieser Tatsache erinnere ich an die bekannte Erfahrung aus der Gynäkologie, dass operativ behandelte Portiocarcinome des Uterus ausserordentlich häufig rezidivieren, während bei Corpuscarcinomen die Prognose weit günstiger ist. Die chronisch entzündlichen Zustände, die hier wie dort den carcinomatösen Prozess einleiten, sind an der Portio — „Portioerosion“ — viel heftigerer Natur (vom anatomischen Standpunkt) wie im Corpus. Demzufolge ist einmal das Portiocarcinom, wie ich schon oben dargelegt habe, weit häufiger wie das Corpuscarcinom. Aber mit der Intensität der irritativen Momente wird auch sichtlich die Störung in der Molekularstruktur des Funktionskerns einen grösseren Umfang annehmen, so dass solche Krebselemente nunmehr eine stärkere Wucherungspotenz entfalten gegenüber den funktionell weniger destruierten Zellen der Corpuscarcinome. Die Möglichkeit, dass Krebszellen in infiltrativer Wucherung weit in die Umgebung vorgedrungen sind und dann bei der Operation zurückbleiben, ist daher bei den Portiocarcinomen in viel grösserer Masse gegeben, wie bei denen des Corpus.

die Fälle von sekundärer Sarkomentwicklung in Krebsen und Adenomen. Einmal spielten sich solche Vorgänge in experimentell gezüchteten Mäuse- und Rattencarcinomen ab, wie sie zuerst von Ehrlich beschrieben worden sind. Ehrlich und Apolant führten hier den bedeutsamen Nachweis, dass die Sarkomentwicklung stets in einer Periode rapider Steigerung der Wachstumsenergie des Carcinoms auftrat. Es bedurfte also einer besonderen Intensität in dem atypischen Stoffwechsel der carcinomatös entarteten Milchdrüsenepithelien, damit aus ihm jene chemischen Körper zur Entwicklung kamen, die — nach Analogie ihres Wirkens in den bereits oben erörterten Fällen — den benachbarten Bindegewebszellen für die Aufrechterhaltung ihres **spezifischen** Chemismus verhängnisvoll wurden und so deren proliferative Entartung herbeiführten.

Unter natürlichen Verhältnissen beobachtete ich den Prozess in instruktiver Weise bei den multiplen Mammatumoren des Hufdes. Es konnten hier die schlüssigen Beweise erbracht werden, dass die Sarkomgenese nicht auf einen embryonal ausgeschalteten Mesenchymkeim zurückzuführen war. Die multiple Entwicklung des sarkomatösen Geschwulstanteils in der Mehrzahl der Brustdrüsen desselben Tieres liess nur die Auffassung zu, dass die Sarkomzellen hier von ausdifferenzierten, normalmässig eingefügten Bindegewebszellen ihren Ursprung genommen hatten, und zwar unter dem Einfluss des adenomatös gewucherten Epithels, auf dessen direkte Nachbarschaft die beginnende maligne Entartung des Bindegewebes ganz gesetzmässig regionär beschränkt war. Aus dem pathologischen Chemismus der blastomatösen Epithelien resultierten also offenbar, wie vorher aus den entzündlichen Prozessen, chemische Körper, die dann das Stoffwechselmedium der anliegenden Fibroblasten erfüllten und so deren **spezifischen** Chemismus in der oben geschilderten Weise zur Entgleisung brachten. Es ergibt sich damit das interessante Resultat, dass nicht nur bösartige Carcinomzellen — bei Mäusetumoren —, sondern auch benigne Adenomepithelien eine maligne Beeinflussung auf Fibroblasten mit dem Ausgang in sarkomatöse Entartung ausüben können. Diese Erkenntnis sind wir gewiss berechtigt auch für die genetische Auffassung der Adenosarkome allgemein in Anspruch zu nehmen. Auch für das Carcinoma sarcomatodes wird die gleiche Betrachtungsweise am Platze sein.

Ein ganz charakteristisches Kausalverhältnis zwischen Krebsentstehung und äusseren Schädigungsmomenten für die Zellen bietet sich uns des weiteren in der Aetiologie gewisser Berufscarcinome: der Anilinkrebse der Harnblase, der Teer-, Paraffin- und Schornsteinfegercarcinome. Auch in diesen Fällen ist es eine immer wieder erhobene Erfahrung gewesen, dass der Geschwulstentwicklung entzünd-

liche Zustände des betroffenen Gewebes vorausgingen. Speziell bei den Anilinkrebsen der Harnblase hat sich dies zur Evidenz gezeigt. Seitdem man in den Anilinfabriken zu der Präventivmassregel griff, dass Arbeiter, die Blasenkatarrhe akquiriert hatten, dem Betrieb gewisser Werkstätten: den Naphthylamin-, Toluidinhütten usw., entzogen wurden, blieben diese Carcinomerkrankungen aus. Auch hier sehen wir also in der Gewebsentzündung, in der Irritation der Zellen begünstigende Momente für deren blastomatöse Entartung. Gleich diesen sind auch die Kohlenwasserstoffderivate, wie sie uns im Paraffin, im Teer, im Kohlenruss¹⁾ und in den aromatischen Anilinbasen entgegnetreten, an sich nicht imstande, den spezifischen, organogenetisch festgelegten Zellchemismus zur Entgleisung zu bringen: das **punctum saliens in der ganzen Ursachenreihe**. Treffen diese Körper aber Zellen, deren Chemismus, wie in den vorliegenden Fällen, durch entzündliche Prozesse alteriert, geschwächt ist, so können sich schliesslich die ganz spezifisch eingestellten molekularen Umlagerungen des funktionellen Zelleiweiss gegen sie nicht mehr abschliessen: Die Stoffe gliedern sich dessen Molekül, bzw. dessen Stoffwechsel soweit möglich ein und bringen so die spezifische Organisation der Zelle zur Entgleisung und damit zur blastomatösen Umprägung.

Die gleiche Wirkung, wie sie den genannten Kohlenwasserstoffderivaten für die Krebsentwicklung zukommt, werden wir z. B. auch für den Tabakssaft in Anspruch nehmen müssen. Die bekannte Disposition intensiver Raucher zu Lippen- und Zungenkrebs zeigt uns ganz deutlich, dass der Tabakssaft gleich den Kohlenwasserstoffderivaten stoffliche Körper enthält, die dem Epithelgewebe, wenn es durch chronisch-entzündliche Prozesse bereits geschwächt ist, in der Durchführung seines **spezifischen** Chemismus Schwierigkeiten bereiten, bis sich schliesslich mit dessen Entgleisung die blastomatöse Umwandlung der Zelle vollzieht.

Interessante Beiträge zu dem Kapitel der quoad originem tumorigen Reizmomente hat Bashford mitgeteilt. Bei den Eingeborenen Kashmirs ist Krebs der Bauchhaut, der sonst unbekannt ist, ausserordentlich häufig, und er entsteht grade immer dort, wo die Bauchwand durch das direkte Anliegen eines Wärmeapparates, den Kangri, den die Leute

1) Baum (Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. 1) konnte nachweisen, dass der Schornsteinfegerkrebs in Hannover erst auftrat, als man von der früher üblichen Holzfeuerung zum Heizen mit Steinkohlen überging: eine offensichtliche ursächliche Beziehung der Krebsentwicklung zu den Verbrennungsprodukten speziell der Steinkohle. Im Teer, Paraffin, Anilin, denen die Steinkohle zum Ausgang dient, finden wir die gleiche Komponente der Steinkohle wieder.

um die Taille tragen, ständig irritiert wird. Der Apparat besteht aus einem in ein Korbgeflecht eingelassenen Gefäss, das glimmende Holzkohlen enthält: „The Kangri is suspended round the waist under the flowing robes to assist in maintaining warmth by the natives of the cold hills of Kashmir. Repeated burns and long continued chronic irritation of the skin of the abdomen are the consequences“. In Ceylon und Indien leiden die Frauen in einem hohen Grade an Carcinom der inneren, der Mundfläche der Wange: „This is due to the fact that Indian women chew betel-nuts and sleep with the plug in the cheek at the exact spot where cancer starts“. Dieser Prozess erklärt sich ganz in demselben Sinne, wie ich den Werdegang der Anilinkrebse des näheren darlegte. Was dort speziell Kohlenwasserstoffderivate unter entzündlicher Mitwirkung leisten, ist hier ein stoffliches Element der Betelfrucht, das unter den analogen irritativen Bedingungen imstande ist, mit seinem Eintritt in den Zellchemismus dessen spezifisches Getriebe zur Entgleisung zu bringen. Nur wenn dieses betroffen wird, kann die Rückwirkung auf die Proliferationssphäre der Zelle erfolgen, wie wir das oben aus organogenetischen Gesichtspunkten erklärt fanden.

In all' diesen Fällen haben wir also einmal Stoffe kennen gelernt, die dadurch charakterisiert sind, dass sie mit ihrer Eingliederung in die Biologie der Zelle grade deren **spezifische** Molekularstruktur — wie ich betone, unter der Beihilfe irritativer Momente — maximal zu destruieren vermögen und grade wegen dieser maximalen Störung alsbald eine **potenzierte** proliferative Entartung: die Malignität bedingen.

Andererseits genügen in den meisten Fällen, wie wir uns überzeugten, entzündliche Vorgänge allein, um die Abartung der spezifischen Zellorganisation herbeizuführen.

Oftmals bedarf es aber hierzu nicht einmal des entzündlichen Moments: Es sind lediglich abnorme biologische Bedingungen, die ich als organische bezeichnen will, weil sie sich aus dem Funktionsgetriebe des Organismus selbst herleiten, die also keine äussere entzündliche, sondern eine innere zelluläre Auslösung erfahren.¹⁾

1) Hierzu zählen z. B. auch jene Fälle von primärem Leberkrebs, die von den Leberzellen selbst, nicht von den Gallengangsepithelien ihren Ursprung nehmen, und die dann immer in zirrhotischen Lebern entstanden sind und sich hier von deren pseudoazinösen Körnern, den Parenchymgranula, entwickelt haben. Die Leberepithelien sind Zellen, die chemisch eine sehr komplizierte und obendrein auch sehr intensive funktionelle Tätigkeit leisten. Für die Sicherung der ordnungsgemässen Durchführung dieser spezifischen Funktion wird es entschieden von grosser Bedeutung sein, dass sowohl Zufuhr der Funktionsmaterialien, wie vor allem

Dieser Prozess beschränkt sich, wie wir sehen, meistens auf einzelne Zellen, wenn diese sich z. B. unter dem Einfluss der Seneszenz und individueller Prädisposition in ihrem spezifischen Chemismus erschöpft haben und so nicht mehr imstande sind, dessen Molekularstruktur aufrecht zu erhalten. Er kann sich aber auch innerhalb eines ganzen Organsystems, bzw. Zellsystems vollziehen, wie sich das hier bei den multiplen Mammablastomen des Hundes und der Melanosarkomatose und Melanocarcinomatose der Schimmelpferde ergab. In der Humanpathologie erfahren solche Vorgänge eine instructive Beleuchtung z. B. durch die Tatsache, dass Mamnakrebse der Frau, die so sehr häufig rezidivieren, zur Abheilung gebracht worden sind, wenn zugleich mit der Entfernung des Primärtumors, bzw. der Rezidive die Kastration vorgenommen wurde. Ich verweise hier auf die Arbeit von Cahen (D. Z. f. Chirurgie, Bd. 99), wo der Autor an der Hand seiner eigenen Erfahrungen die grossen Heilerfolge anerkennt, die englische und amerikanische Aerzte mit diesem therapeutischen Vorgehen bereits erzielt haben. Cahen kommt zu dem Schluss, dass es unmöglich sei, zur Erklärung dieser Resultate theoretisch eine Stellung zu nehmen. Ich kann nun die Cahensche Arbeit dahin ergänzen, dass der

aber Abgabe des Sekretionsproduktes sich glatt vollziehen, wie es unter normalen Verhältnissen geschieht. Diese Momente werden sich aber in zirrhotischen Lebern, wo jene Parenchymgranula aus zum Teil neugebildeten, aber nicht zum Azinus aufgebauten Leberzellen bestehen, oftmals nicht erfüllen, mit dem Effekt, dass hier und da eine Leberzelle unter ein erschwertes, spezifisches Stoffwechselmilieu gerät. Gestaltet sich dieses besonders schwierig, indem schliesslich z. B. nicht abgebaute Restprodukte aus der spezifischen Zelltätigkeit den Zellechemismus belasten, so sind die Bedingungen für eine Schwächung der chemischen Energie der Leberzellen: ihr spezifisches Getriebe rite aufrechtzuerhalten, gegeben. Dazu kommt, dass die zirrhotischen Gewebsveränderungen an sich schon das Produkt abnormer stofflicher Reize sind, die freilich eine spezifische Affinität für die Bindegewebszellen haben, wie wir in den weiteren Betrachtungen noch sehen werden. Immerhin schaffen diese Reize aber auch den Leberepithelien eine gewisse pathologische, stoffliche Umgebung, die hier um so eher auf die Leberzellen eine Rückwirkung ausüben wird, als diese schon in ihrem spezifischen Stoffwechsel in der eben erörterten Art beeinträchtigt sind. Gesellt sich nun dazu noch eine gewisse individuelle Prädisposition, in dem Sinne, wie ich es oben präzisierete, so sind alle Faktoren in Tätigkeit, die solche Leberzellen in jenen Parenchymgranula schliesslich zur Abartung in der Molekularstruktur ihres Funktionskerns bringen. Damit sind aber nach unserer Erkenntnis zugleich auch die Kräfte der proliferativen, der krebsigen Entartung der Zelle gegeben. Also lediglich eine innere zelluläre Auslösung hat hier der carcinomatöse Prozess erfahren, keine äussere entzündliche. Des weiteren zeigen uns diese Erwägungen, dass solche Fälle von primärem Leberkrebs sich nicht von einer einzelnen Zelle aus entwickeln, sondern dass zahlreiche Leberepithelien ihre krebsige Umwandlung erfahren werden.

Erfolg, wie aus der von dem Autor beigegebenen Statistik hervorgeht, nur bei Frauen zutage getreten ist, bei denen die Menses noch vorhanden waren, dass aber die Operation versagte, wo die Patientinnen sich offenbar schon in der Menopause befanden (Altersangaben).

Das Ursachenprinzip der Tumorengnese, wie ich es oben entwickeln konnte, lässt uns jenen Einfluss der Kastration auf die operative Behandlung des Brustdrüsenkrebses sofort verstehen, ja umgekehrt bringt dieser eine weitere wertvolle Bestätigung für die Richtigkeit unserer Deutung des Krebsproblems. Bei der ätiologischen Klärung der multiplen Mammablastome des Hundes habe ich zeigen können, wie bei den Milchdrüsenepithelien die spezifische Molekularstruktur des Zellcharakters unter dem stofflichen Einfluss der funktionellen Tätigkeit der Ovarien steht. Im Sinne der gegebenen Tumorenerklärung ist es da eine theoretische Forderung, dass dieses Abhängigkeitsverhältnis auch bei dem Prozess der krebsigen Entartung der Milchdrüsen Ausdruck findet, denn die Ursachen derselben vollziehen sich ja doch grade innerhalb des spezifischen Funktionskerns der Zelle: eben mit dessen Entgleisung. Das bedarf keiner besonderen Begründung in den Fällen, wo, wie es sich bei den multiplen Mammablastomen des Hundes ganz offensichtlich kundgab, eine primäre Störung der Ovarialtätigkeit selbst den Anstoss für die funktionelle Entartung der Milchdrüsenepithelien gab. Auch in der Humanpathologie sind die Beobachtungen gar nicht so seltene, dass von vornherein beide Drüsenkörper carcinomatös erkranken. Ganz sicherlich werden sich auch hier bei genauerer Nachforschung in der Anamnese gewisse Störungen in den Menstruationsperioden der Patientinnen ergeben. Bedeutsamerweise treffen solche Fälle nach den Literaturangaben immer Individuen, die das Klimakterium noch nicht überschritten haben. Aber auch in den singularär auftretenden Tumoren, wo sich die zelluläre stoffliche Störung lediglich aus dem Getriebe der Milchdrüsenzellen selbst herleitet, z. B. infolge irritativer Momente, im Anschluss an einen Stoss, eine chronische Entzündung usw. — muss die Tätigkeit der Ovarien eine wesentliche Wirkung auf den blastomatösen Prozess der Mamma ausüben: Sie ist es, die zur Zeit der Menstruation den Funktionskern der Milchdrüsenepithelien stofflich beeinflusst und sich demzufolge auch an dessen abgeartetem Getriebe in der blastomatös umgewandelten Zelle beteiligen muss. Fällt dieses Moment, das sichtlich eine gewisse Intensität in dem atypischen Ablauf des Funktionschemismus in der Zelle bedingt, mit der Entfernung der Ovarien fort, so vollzieht sich der spezifische stoffliche Reaktionskreis der Mamma-Krebszelle in wesentlich einfacherer Form, womit auch ihre Wucherungsfähigkeit eine Abschwächung erfährt: Wir erkannten oben, dass die Malignität sich mit der Zunahme in der Intensität der Störung der spezifischen Molekularstruktur der Zelle

auch steigern muss. Hier sehen wir das Umgekehrte. Nun ist von chirurgischer Seite wiederholt betont worden, dass in manchen Fällen der Organismus Krebszellen, die bei der Operation nicht beseitigt werden konnten, selbst zum Schwunde bringt. Diese Möglichkeit wird natürlich um so eher gegeben sein, je weniger intensiv die Atypie des Funktionschemismus und damit die Proliferationsenergie der Krebszelle ausgeprägt ist. Diese Bedingung ist hier gegeben, und so sehen wir in der Tat, dass Mammakrebse bei noch menstruierenden Frauen nach der Operation nicht mehr rezidivieren, wenn zugleich die Ovarien entfernt werden und so den zurückgebliebenen krebsigen Milchdrüsenzellen ein wesentlicher stofflicher Faktor in ihrem atypischen Funktionsgetriebe genommen wird. Die Kastration allein könnte natürlich die Abheilung des Mammakrebses nicht bewirken.

In diesem Gedankengang wird es uns aber auch sofort klar, warum bei Patientinnen, bei denen die Menses definitiv ausgesetzt haben, die Kastration keinerlei Wirkung auf den Verlauf des Brustdrüsencarcinoms zeitigt. Hier ist die krebsige Entartung der Milchdrüsenzelle zu einer Zeit vor sich gegangen, wo die Tätigkeit der Ovarien erloschen war. Der stoffliche Anteil derselben an dem Getriebe der spezifischen Molekularstruktur der Milchdrüsenepithelien fällt aus. Damit vollzieht sich aber auch der abgeartete Funktionschemismus bei der blastomatösen Umwandlung völlig unabhängig von den Ovarien. Es ist da nicht zu erwarten, dass hier die Kastration einen Einfluss auf die Biologie des Krebses gewinnen könnte.

Es empfiehlt sich also dringend, bei der Operation des Brustkrebsses noch menstruierender Frauen auch alsbald die Kastration vorzunehmen. Sie wird von Erfolg begleitet sein, vorausgesetzt, dass es sich auch um einen Prozess handelt, der von den Drüsenepithelien selbst ausgegangen ist. Geschwülste, die sich vom Gangepithel der Mamma herleiten, oder die sogenannten Pagetschen Krebse der Mamilla oder Sarkome der Milchdrüsen werden selbstverständlich unbeeinflusst bleiben.

Eine interessante Ergänzung dieser Vorgänge bietet der früher zitierte Gouldsche Fall. Wenn hier ein Mammacarcinom, das nach der Operation rezidierte, schliesslich spontan verschwand¹⁾, als bei der Patientin sich die Menopause einstellte, so ergibt sich für uns hieraus nur die eine Folgerung, dass hier die Ovulation s. Z. auch ursächlich für die Entstehung des Carcinoms gewirkt haben muss. Wie ich es bei der Aetiologie der multiplen Mammablastome des Hundes entwickeln konnte, müssen auch hier aus der Ovulation für die Mamma sich funktionelle Reize von stofflich atypischer Konstitution hergeleitet haben, die damit die

1) Wie der Prozess dieser Spontanheilung zu erklären ist, habe ich bereits früher dargelegt.

Milchdrüsenzelle zur Entgleisung der Molekularstruktur ihres Funktionskerns brachten. Von der Intensität des atypischen stofflichen Reizes und der bei den einzelnen Elementen mehr oder weniger grossen Widerstandsfähigkeit der spezifischen Zellorganisation gegenüber den sie treffenden stofflichen Insulten wird es abhängen, ob in solchen Fällen event. gar keine Drüsenzellen entarten oder nur einige wenige oder in grösserem Umfange, wie bei den multiplen Mammaplastomen des Hundes. Wir haben uns also davon überzeugt, dass Störungen in der Ovulation sehr wohl die Entwicklung von Mammatumoren einleiten können. Das ist sogar eine unabweisliche Konsequenz im Prinzip unserer Tumorengnese: Wir kennen die funktionelle Beeinflussung des Mammaparenchyms durch die Ovulation, und grade die Molekularstruktur der **spezifischen** Zellfunktion gibt die Basis ab für das ursächliche Wirken bei der blastomatösen Zellentartung.

Der Vorgang der Entgleisung des Zellcharakters kann also nach all' diesen Erörterungen auf den verschiedensten Wegen erfolgen, schon einmal entsprechend der vielseitig entwickelten funktionellen Tätigkeit der einzelnen Zellarten, andererseits in Anbetracht jener Faktoren, wie sie uns hier bei unseren Betrachtungen als Adjuvans, als vorbereitendes Moment entgegentraten. Insofern ist die Aetiologie der blastomatösen Zellumprägung keine einheitliche. Dagegen liegt dem tumorbildenden Prozess an sich, d. h. der selbständigen Zellwucherung, ursächlich ein **unitarisches Prinzip** zu Grunde: die Destruktion des bei der Organogenese für jede Zellart in jeweils ganz bestimmter Richtung herausgebildeten Funktionschemismus. Diese chemische Anaplasie der spezifischen Zellproteine — also der funktionellen, nicht der nutritiven oder proliferativen — ist es erst, die in ontogenetisch begründetem, chemischem Reflex, wie wir das oben kennen lernten, die selbständigen Proliferationspotenzen der Zelle — das Kriterium der Tumorbildung — aktiviert. Demnach bilden die vielerlei Möglichkeiten, die die Erkrankung des **spezifischen** Funktionschemismus der Zelle herbeiführen können, gewissermassen nur die **Einleitung** für den Wucherungsprozess selbst. Dessen Agens ist ein chemischer Körper, „das Proliferationsferment“, das sich seinerseits erst aus der bereits vollzogenen funktionellen Zellentgleisung herleitet. Nur so war die Summe von Erfahrungen, die wir oben gewonnen hatten, einer einheitlichen Erklärung einzufügen. Für die in der Literatur vielfach vertretene Annahme von direkten, der Zelle sich von aussen bietenden Wucherungsreizen boten sich keinerlei Anhaltspunkte. Das, was den tumorbildenden Prozess in seinem Wesen charakterisiert: die selbständige Zellwucherung, ist also erst eine **Folge-**

erscheinung in seinem Ursachenkomplex: sie ist der Ausdruck der primären Störung in der Molekularstruktur der spezifischen Zellorganisation.

Das Wesen der intrazellulären Stoffwechselanomalie, die der Krebsgenese zu Grunde liegt, lässt uns zwanglos eine Vorstellung von der Tatsache gewinnen, dass nach den klinischen Beobachtungen gelegentlich der floriden Carcinomerkrankung ein längeres Vorstadium vorausgeht, in dem kaum ein Fortschreiten des Prozesses zu konstatieren ist. So sind z. B. in der Literatur wiederholt Fälle von kleinen Adenomen mitgeteilt worden, die jahrelang keinen Verdacht auf Malignität rege werden liessen, plötzlich sich aber zum bösartigen Krebs entwickelten. Wir hatten erkannt, dass es sich für die Zelle bei ihrer blastomatösen Umprägung gewissermassen um eine Niederlage handelt, die der spezifische Funktionskern der betreffenden Zellart in der Aufrechterhaltung seiner Molekularstruktur erleidet. In diesem Ursachenprinzip selbständiger Zellwucherung ergab es sich uns als natürliche Konsequenz, dass mit der potenzierten Störung in der chemischen Organisation der spezifischen Funktion der Zelle auch deren Proliferationsmechanismus eine gesteigerte Tätigkeit entfalten muss. In Anbetracht der weitgehenden chemischen Differenzierung der verschiedenen Zellcharaktere haben wir uns vorzustellen, dass der spezifische Funktionskern stofflich eine sehr komplizierte Struktur besitzt. Vollzieht sich nun seine Entgleisung nur in sehr geringem Umfang, etwa so, dass nur ein Atom in seiner Konstitution verloren geht, bzw. anderweitig ersetzt wird, so bedeutet dies nur einen geringen Reiz für die Proliferationssphäre der Zelle. In dieser leicht abgearteten Struktur kann sich die Zelle halten, wie die gutartigen Geschwülste zeigen. Sie ist aber jedenfalls prädisponiert für eine weitere Abartung in der chemischen Organisation ihres spezifischen Funktionskerns: Sie kann sich einmal in der chemischen Energie desselben, den spezifischen Zellchemismus ordnungsgemäss durchzuführen, leichter erschöpfen, wie eine noch normale Zelle, da ja doch bereits die leichte Atypie ihres Funktionsstoffwechsels schon eine Schwierigkeit für sie bedeutet. Aber der so geschwächten Zelle werden auch späterhin auftretende, irritative stoffliche Elemente¹⁾ der mannigfachsten Art besonders leicht verhängnisvoll werden können, indem diese gewissermassen durch die bereits vorhandene Bresche in der sonst fest gefügten Molekularstruktur des Zellcharakters leichteren Eingang in diese finden: Bei dem molekularen Austausch mit der Zelle bringen sie weitere Atomkomplexe des Funktionskerns zur Entartung. — Unsere früheren Betrachtungen über das Wesen der echten Metaplasie hatten uns

1) Bezeichnenderweise geben relativ häufig Traumen — im weitesten Sinne — Anlass zur malignen Umbildung gutartiger Geschwülste.

gezeigt, dass bei dem krebsigen Prozess die stoffliche Konstitution des Zellcharakters schliesslich völlig verloren gehen kann. — Diese progressive Entgleisung der spezifischen Zellorganisation bedeutet aber auch stofflich, wie wir oben gesehen hatten, eine ergiebigere Quelle für jene fermentativen Kräfte, die die stoffliche Basis des Proliferationskerns der Zelle in Aktion treten lassen. Der Effekt ist nun die maligne Wucherung. Sehr wahrscheinlich wird sich der Krebsprozess in den meisten Fällen in dieser Weise abspielen, dass ihm zunächst ein gutartiges Wachstumsstadium vorangeht — was uns in den meisten Fällen verborgen bleibt —, bis sich dann aus den dargelegten Gründen die Bösartigkeit, d. h. die gesteigerte Wucherung geltend macht. Das schliesst nicht aus, dass ein andermal die Molekularstruktur des Zellcharakters von vornherein in beträchtlichem Umfang entartet und so sofort schrankenloses Wachstum hervorruft.

Dem morphologischen Ausdruck dieser Verhältnisse begegnen wir in der Tatsache, dass sezernierende Adenome bei carcinomatöser Entartung gewöhnlich ihre Sekretion einstellen — eben die Folge fortschreitender Entartung der spezifischen Zellorganisation —, dass des anderen bei noch atypisch sezernierenden Carcinomen diese Tätigkeit mit der Steigerung der Wachstumsenergie völlig sistiert. Selbstverständlich ist nach all' dem Gesagten diese vermehrte, exzessive Proliferationstätigkeit erst wieder die Folge der noch intensiver gewordenen Destruktion des spezifischen Funktionskerns der Zelle. Auch in der weiteren Betrachtung werden wir noch wiederholt Gelegenheit haben, uns von der Richtigkeit dieses Vorgangs zu überzeugen.

Die analogen ursächlichen Verhältnisse liegen der mannigfachen Verschiedenheit in dem Auftreten von Metastasen bösartiger Geschwülste zu grunde. Es ist eine bekannte Erfahrung, dass Sarkome viel gleichmässiger auf dem Wege der Blutbahn Metastasen setzen, wie Carcinome, bei denen scheinbar eine gewisse Willkür zum Ausdruck kommt. Man hat das damit zu erklären versucht, dass man speziell für das Fortkommen von Carcinomelementen im fremden Gewebsumilieu hier stoffliche Bedingungen für erforderlich hielt, die zu dem Stoffwechsel der verschleppten Zelle eine gewisse chemische Affinität besässen. Aber damit war noch nicht erklärt, warum der gleiche Krebsprozess das eine Mal ausgebreitete Metastasen gesetzt hatte, das andere Mal nicht. Der innere Zusammenhang dieser variierenden Erscheinung ist der, dass die mit der funktionellen Entgleisung einhergehende mehr oder weniger umfangreiche Entdifferenzierung des spezifischen Funktionskerns im proportionalen Verhältnis die nutritive Potenz der Tumorzelle steigert, wie ich das noch bei der Erörterung der Uebertragung von Mäusekrebsen begründen werde. Die zum Sarkomelement gewordene Bindegewebszelle ist, wie ich schon früher zeigte, in ihrer

spezifischen Molekularstruktur relativ weiter desorganisiert wie die krebsig umgewandelte Epithelzelle. Damit sind die Ansprüche der ersteren an ein spezifisches Stoffwechsellmilieu geringere wie bei der letzteren, umgekehrt ist ihr Assimilationsvermögen für Nährstoffe gesteigert. Demzufolge treten uns bei den Sarkomen allgemein die umfangreichen, auf dem Blutwege entstandenen Metastasen entgegen. Bei den Carcinomen ist entsprechend der hohen funktionellen Einstellung der Epithelien der Grad jener Entdifferenzierung ein in weiten Grenzen schwankender, wie wir uns hier schon wiederholt überzeugt haben. Ist sie weit vorgeschritten, so stehen solche Carcinomzellen in der Fähigkeit, an stofflich fremdem Ort im Organismus weiter zu wuchern, den Sarkomelementen gleich. Blieb dagegen ihre spezifische Molekularstruktur noch in einem beträchtlichen Umfang gewahrt, so gibt ihnen ihre hier geringere nutritive Potenz nicht die Möglichkeit, im fremden Gewebsumilieu jene intensive Assimilation durchzuführen, die für ihre Weiterentwicklung erforderlich ist. So ist in der Literatur mehrfach mitgeteilt worden, wie Carcinomzellen z. B. im Lungenkreislauf in grosser Menge stecken geblieben waren, ohne dass sie hier eine weitere Wucherung gezeitigt hätten. Sie gingen zu grunde. Dagegen sehen wir in solchen Fällen die auf dem Lymphwege verschleppten Krebselemente sich weiter entwickeln: offenbar weil ihnen hier der Lymphstrom ziemlich das gleiche stoffliche Milieu gewährt, wie am Ausgangsort.

Ein bedeutungsvoller Gegensatz kommt in der Tatsache zum Ausdruck, dass die Carcinomerkrankung die Patienten fast stets in vorgerückteren Lebensjahren befällt, während das Sarkom umgekehrt gewöhnlich im jugendlichen Organismus seine Entwicklung findet. Bei den Epithelien bedeutet die Funktion einen viel eingreifenderen Vorgang für den Zellchemismus als bei den Bindegewebelementen. Ihr ständiger und meistens auch sehr komplizierter Funktionsstoffwechsel prädisponiert sie für eine senile Erschöpfung ihrer funktionellen Energie und damit zur Abartung ihrer spezifischen Organisation. Anders bei den Bindegewebszellen. Hier ist die funktionelle Leistung — Abscheidung von kollagener Substanz — eine sehr geringe. Sie ruht im allgemeinen und kommt nur zum Ausdruck bei proliferierendem Bindegewebe im Anschluss an entzündliche Vorgänge u. dergl. Die Voraussetzung für eine Erschöpfung des zellularen Funktionschemismus fehlt also. Im Sinne unserer Tumorengenese können wir da nicht erwarten, dass die Sarkomerkrankung eine Alterserscheinung darstellt. Hier wirken ursächlich lediglich pathologische stoffliche Elemente, die sich der Zelle von der Umgebung her bieten, und die solcher Konstitution sind, dass sie mit ihrem Eintritt in den Zellchemismus speziell den Funktionskern in seiner

Molekularstruktur zur Abartung bringen. Veranlassung zu solch' für die Zelle verhängnisvollem Stoffwechsellmilieu werden meistens entzündliche Vorgänge geben. Von individuellen Differenzen, und wie ich schon betonte, von der Art des durch die Entzündung bewirkten stofflichen Umsatzes im Gewebe wird es abhängen, ob in solchem Falle der Ursachenkomplex der blastomatösen Zellentartung sich vollzieht.

Von der Konstitution solcher chemischen Körper können wir uns natürlich keinerlei Vorstellung machen. Dagegen haben wir in dieser Richtung einen Einblick gewinnen können unter nicht entzündlichen Verhältnissen: bei der Melanosarkomatose der Schimmelpferde. Hier war es, wie ich bei meinen Untersuchungen zeigen konnte, das abnorme pigmentfähige Material — d. h. die Ausgangssubstanzen, die sich physiologisch der Ektodermzelle für die Bereitung des melanogenen Ferments bieten —, das infolge der Depigmentierung der behaarten Körperdecke pathologisch-erweise das Stoffwechsellmilieu der Fibroblasten bestimmter nicht behaarter Hautbezirke erfüllte und in deren Chemismus Eingang fand. Der Melaninstoffwechsel, der sich nun hier in den Bindegewebszellen vollzog, musste die Molekularstruktur des spezifischen Funktionskerns derselben zu weitgehender Abartung bringen, da sie bei ihrer organogenetischen Differenzierung keine stoffliche Einstellung zur Melaninproduktion erfahren haben. Demgegenüber gingen die regionären Schweissdrüsen-epithelien, wie ich oben begründet hatte, unter der von ihnen gleichfalls pathologisch geleisteten Melaninproduktion keine Proliferation ein.

Die Auffassung der **Melanose der Humanpathologie** erfordert gegenüber der Melanosarkomatose der Schimmelpferde eine gewisse Modifizierung, die sich schon a priori rechtfertigt, wenn wir berücksichtigen, dass die biologischen Momente, die diesem Prozess die Einleitung geben, nämlich die Depigmentierung fast der gesamten Körperdecke, für die menschliche Melanose ätiologisch nicht in Betracht kommen. Die Erklärung des Prozesses hängt hier eng zusammen mit der Naevuszellenfrage, da die pigmentierten bösartigen Tumoren sich überwiegend aus Naevi nach Traumen — ganz allgemein gesprochen — entwickeln. Die ektodermale Herkunft der Naevuszellen scheint mir nach den neueren Untersuchungen von Abesser (Orth) und Favera (Marchand) nicht mehr zweifelhaft. Dagegen ist die Frage eine offene, ob wir es in den von hier sich entwickelnden bösartigen melanotischen Tumoren mit epithelialen oder bindegewebigen Tumorzellen zu tun haben. Stellen wir uns auf den ersteren Standpunkt, betrachten wir also den Tumor als Melanocarcinom, so erklärt sich uns der Prozess auf der Basis unserer Krebserkenntnis in folgendem: Die Naevuszellen sind embryonal aus dem Ektoderm verlagerte, also physiologisch ausgeschaltete Zellen, die als solche eine gewisse Prädisposition zur Entartung ihres spezifischen Funktionskerns besitzen, wie ich das oben des

näheren begründete. Diese Prädisposition findet hier noch eine gewisse Förderung in dem Umstand, dass die Naevuszellen meistens Melanin produzieren, also einen Melaninstoffwechsel aufzuweisen haben, der schon eine Abnormität in dem stofflichen Milieu der normalen, eben unpigmentierten Ektodermumgebung bedeutet. Gesellen sich hierzu noch irritative Momente — wie Traumen im weitesten Sinne des Begriffs —, welche stoffliche Bedingungen schaffen, die der ordnungsgemässen Durchführung des spezifischen Stoffwechsels der Naevuszellen Schwierigkeiten bereiten, so wird sich dieser in seiner chemischen Energie erschöpfen können und so der Atypie anheimfallen. Auch individuelle Momente, wie ich sie schon früher beleuchtet habe, werden hierbei ihre Rolle spielen. Damit hat sich aber der intrazelluläre Reaktionskreis, der zur selbständig wuchernden Tumorzelle führt, vollzogen.

Wir verstehen so auch gut, warum solche Tumoren, die von pigmentierten Naevuszellen ihren Ausgang genommen haben, in ihren Elementen überwiegend nicht mehr Melanin produzieren. Ich hatte oben gezeigt, wie bei der Tumorzelle eine mehr oder weniger weitgehende Entdifferenzierung des Funktionskerns vor sich gehen kann. Bei den Naevuszellen stellt die Melaninproduktion eine fortgeschrittene Differenzierung dar, die die normalen Schwisterelemente gar nicht mehr entwickeln. Die stoffliche Basis dieser Potenz schwindet dann eben mit der Entgleisung des Funktionskerns, wie sie der Umprägung der Tumorzelle zugrunde liegt. Wir erkennen hier die grundlegende Differenz gegenüber den melanotischen Geschwülsten der Schimmelpferde, die stets aufs intensivste pigmentiert sind. Hier sind die Tumorelemente Bindegewebszellen, die ihren Melaninstoffwechsel erst atypisch entwickelt haben und grade deswegen blastomatös entartet sind.

Die Literatur der Humanpathologie bietet aber auch eine ganze Reihe von Fällen melanotischer Tumoren, wo die Autoren mit Nachdruck die bindegewebige Natur der Geschwulstzellen betonten, ohne dass oftmals der primäre Herd festgestellt werden konnte. Nehmen wir den bindegewebigen Charakter der Tumoren als gegeben an, so werden wir für die Erklärung ihrer Genese die Kenntnis in Anwendung zu bringen haben, die uns in dieser Richtung an der Hand der Melanosarkomatose der Schimmelpferde wurde. Wir erkannten dort, dass die normalen Bindegewebszellen die Fähigkeit zur Melaninbereitung erst als **atypische** Funktion entwickeln und erst im Gefolge und wegen dieser funktionellen Entartung zur selbständig wuchernden Tumorzelle werden. Dieses Prinzip wird natürlich auch hier seine Geltung finden müssen. Ich vermag nach meinen Untersuchungen über die Melanosarkomatose der Schimmelpferde an die Existenz von „Chromatophoren“ im Ribbertschen Sinne, d. h. Bindegewebszellen mit physiologischer Differen-

zierung zur Melaninproduktion, nicht mehr zu glauben. Ich bin zu dem von Wieting und Hamdi begründeten Standpunkt gedrängt worden, die ihr umfassendes Material zu der Anschauung geführt hatte, dass es sich bei den sogen. Chromatophoren um gewöhnliche Bindegewebszellen handelt, die nur verschlepptes Pigment aufgenommen haben. „Nur ektodermale Elemente könnten physiologisch eine Melaninproduktion leisten“. Zu diesem Resultat führen aber auch rein teleologische Gesichtspunkte, für deren Nutzbarmachung hier wirklich einmal eine Gelegenheit gegeben ist. Die Melaninerzeugung des Hautepithels hat in dem Schutz gegen intensive äussere Belichtung ihre tief begründete physiologische Bedeutung. Ich wüsste aber nicht, welche Aufgaben ganz vereinzelt in der Tiefe des Körpers gelagerte Bindegewebszellen durch eine Melaninproduktion dem Organismus erfüllen sollten. Wir werden also daran festhalten müssen, dass auch bei dem Melanosarkom des Menschen die Bindegewebszellen die Fähigkeit zur Melaninbereitung erst als atypische Funktion erwarben und dann wegen dieser funktionellen Entgleisung blastomatös entarteten.

Es erhebt sich die Frage nach den Ursachen, die in der Molekularstruktur des Funktionskerns der Bindegewebszellen die atypische Einstellung zum Melaninstoffwechsel auslösen. Bei der Melanosarkomatose der Schimmelpferde vollzieht sich infolge der im Alter der Tiere ablaufenden Depigmentierung fast des gesamten Hautkleides an ganz bestimmten prädestinierten Stellen desselben ein kompensatorisch gesteigerter Melaninstoffwechsel, indem das pigmentfähige Material, das sonst der Organismus für die gesamte Körperdecke zur Verfügung stellt, nunmehr lediglich im Bereich eines kleinen Bruchteils derselben seinen funktionellen Ausweg findet. Unter der Wirkung dieses abnormen chemischen Milieus gehen an den sogen. Prädilektionsstellen sowohl die Schweissdrüsenepithelien zur Melaninproduktion über, — die ja hierzu als Abkömmlinge der Epidermis eine gewisse latente, biologische Einstellung haben —, als auch die Bindegewebszellen des Coriums, und zwar immer im unmittelbaren regionären Anschluss an die Schweissdrüsenknäuel. Ich habe diesen Prozess in seinen wirksamen stofflichen Faktoren in meiner Arbeit des eingehenden beleuchtet. Etwas im Prinzip Ähnliches könnte sichtlich auch in der direkten Umgebung eines Naevus, bzw. im Augenhintergrund, dessen Chorioideal-Melanosarkom ja nicht so überaus selten ist, ablaufen: Der Naevus stellt ein in abnormer Weise melaninproduzierendes Nest von Ektodermelementen dar. Es wäre denkbar, dass dieser abnorme Melaninstoffwechsel durch irritative Momente — Traumen — alteriert wird und damit für die benachbarten Fibroblasten biologische Bedingungen geschaffen werden, wie wir sie vorher in der Umgebung der Schweissdrüsenknäuel im Corium der „Prädilektion-

stellen“ gewahrt wurden. Im Augenhintergrund hätten wir es dann mit einer Alterierung des Melaninstoffwechsels im Pigmentepithel zu tun, die dann ihre Rückwirkung auf die Chorioideazellen geltend machen würde. Ich nehme dabei Wieting und Hamdis Standpunkt ein, wonach auch die normalen Pigmentzellen der Chorioidea verschlepptes Pigment aus dem Pigmentepithel aufgenommen haben, aber keine „Chromatophoren“ sind. Das ist auch eine selbstverständliche Folgerung in unserer oben gewonnenen Auffassung, dass sich eine Melaninproduktion in Bindegewebszellen physiologisch gar nicht begründen liesse.

Jedenfalls lassen sich in der Humanpathologie die einleitenden Bedingungen für den atypischen Melaninstoffwechsel der Bindegewebszellen nicht mit Sicherheit feststellen. Aber die Melanosarkomatose der Schimmelpferde hat uns von der Auslösung eines solchen Prozesses ein instruktives Bild gegeben, und wir können nur erwarten, dass bei der menschlichen Melanosarkomatose im Prinzip ähnliche Verhältnisse obwalten werden, von der Art, wie ich sie vorher angegeben habe.

Eine kurze kritische Betrachtung will ich hier auch den relativ häufigen **Knochensarkomen** widmen, die sich meistens am Knie vom Mark der Epiphyse oder vom Periost der Tibia aus entwickeln. Beide Stellen sind für Verletzungen oder einfache Erschütterungen prädisponiert. In der Tat konnte z. B. Gebele (Münch. mediz. W., 1909, Nr. 24) diese Momente an seinem grossen klinischen Material ausnahmslos in der Anamnese solcher Sarkomerkrankungen feststellen. Besonders interessant ist in dieser Zusammenstellung, dass in einer Anzahl von Fällen sichtbare Verletzungen überhaupt nicht vorhanden waren. Lediglich die Erschütterung genügte, um die meistens sehr bald erfolgende Sarkomentwicklung auszulösen. Dabei bemerke ich, dass sich dieser ursächliche Zusammenhang nach den von Gebele gegebenen klinischen Daten nimmermehr bezweifeln lässt. Entzündliche Gewebsstörungen, wie wir sie oben bei chronischen Reizzuständen als Einleitung einer blastomatösen Zellumprägung verstehen lernten, fehlten hier also. Wir wissen nun, dass selbst noch am völlig ausgebildeten Skelett des Erwachsenen hier und da die Prozesse der physiologischen Knochenresorption und-Apposition — enchondrale wie perichondrale Knochenbildung — fortbestehen. Man kann sich leicht vorstellen, dass grade solche Knochenbildungsherde eine grosse Empfindlichkeit gegenüber Druckwirkungen und den sich anschliessenden Stoffwechselstörungen an den Tag legen, da ihre Tätigkeit auf eine ganz gesetzmässige Lagerung der Zellen angewiesen ist: Der Knochenbildungsprozess wird in seinem chemischen Ablauf gestört, und damit ergibt sich für die umgebenden Mark-, bzw. Periostelemente stofflich ein pathologisches Milieu, das die Möglichkeit zur Abartung der spezifischen, also funktionellen Molekularstruktur gewährt.

Zu dieser ursächlichen Inanspruchnahme der Knochenbildungs-herde für die Sarkomentwicklung veranlassen mich jene Mitteilungen in der zitierten Gebeleschen Arbeit, wo lediglich Zerrungen des Periosts vorlagen, die ganz evident dann die Geschwulstentwicklung zeitigten. So z. B. war bei dem einen Patienten ganz offensichtlich nur ein Ausrutschen auf dem Parkettboden, ohne dass er stürzte, verantwortlich zu machen. Im Anschluss hieran entwickelte sich ein Spindelzellensarkom des Kalkaneus, der beim Ausrutschen speziell betroffen war. Im allgemeinen sind solche Fälle recht selten, wo solche Zerrungen des Periosts doch relativ häufig vorkommen. Trifft aber eben solcher Unfall bei dem Verunglückten an der betreffenden Stelle einen Knochenbildungs-herd an, so ist damit eine ausgesprochene Prädisposition zu blastomatöser Zellentartung gegeben. Im übrigen können für die Entwicklung solcher lediglich im Anschluss an eine Erschütterung entstandenen Knochenmarksarkome — grosszellige Sarkome mit Riesenzellen von myeloplaxem Typus — auch biologische Faktoren in Betracht kommen, die speziell das Markgewebe charakterisieren, und über deren Wesen wir noch nichts wissen. Wir müssen uns begnügen mit der Tatsache, dass lediglich Erschütterungen des Knochenmarks genügen können, um dessen spezifisches Stoffwechsellmilieu an der betreffenden Stelle speziell der Art zu schädigen, dass die Molekularstruktur des Funktionskerns der Zelle einer Abartung anheimfällt. Denn dieser Vorgang ist das punctum saliens der blastomatösen Zellumprägung. Wir verstehen so, wie Unfälle unmittelbare Ursache einer Geschwulstbildung werden.

Ein weiteres Phänomen, das im Rahmen der Begleiterscheinungen der Tumorengnese auftaucht, ist das der **Prädisposition** eines Organismus zur Geschwulsterkrankung. In der Literatur ist wiederholt darüber berichtet worden, dass in den Generationen einer Familie die Deszendenten auffallend regelmässig Krebs akquirieren. Ebenso wie bei Tuberkulose usw. solche familiären Charaktere einzelner Individuen sich geltend machen, hat es keine Schwierigkeiten sich vorzustellen, dass hier eine gewisse Labilität in der Widerstandsfähigkeit der **spezifischen** Zellorganisation vorliegt. Denn diese ist der Angriffspunkt bei der krebsigen Umwandlung der Zelle. Diese Verhältnisse, bei deren Erklärung wir uns eben lediglich mit dem Begriff der Disposition abfinden müssen, kämen allein, wie ich betone, für eine Geschwulstheredität in Betracht, wenn man von einer solchen sprechen wollte. Bei der Art der Auslösung des tumorbildenden Mechanismus, wie sie sich unserer Erkenntnis eröffnete, ist es ganz ausgeschlossen, dass eine Tumorzelle irgendwelche Qualitäten ihres Charakters in der Ontogenese ererbt hätte. — In anderem Zusammenhang hatten wir bereits gesehen, dass das selbst für die Fälle gilt,

wo sich der Tumor zweifellos aus embryonal verlagerten Zellen herleitet. — Sind in solchem prädisponierten Organismus Zellen der Möglichkeit einer Abartung ihres spezifischen, also funktionellen Konstitutionstypus ausgesetzt — infolge irritativer Momente, seniler Erschöpfung, usw. —, so wird sich hier leichter wie sonst der chemische Ursachenkomplex der blastomatösen Zellentartung vollziehen.

Charakteristischerweise haben in solchen Fällen nach Ausweis der Literatur biologisch kritische Lebensperioden der betreffenden Individuen eine Rolle gespielt. So z. B. war bei Frauen das Klimakterium, jener tiefgreifende chemische Wechsel in den organischen Vorgängen ihrer Genitalsphäre, eine *causa praedisponens* für Geschwulsterkrankungen des Uterus, der Mamma: Die Involution dieser Organe bedeutet für die Zelle einen teilweisen Abbau der Molekularstruktur ihres Funktionskerns. Jene stofflichen Impulse, die diese zur Zeit der Menstruation trafen, bleiben aus, und damit vereinfacht sich das Getriebe der spezifischen Zellorganisation. Aber gerade diese Zeit der Reduktion im stofflichen Aufbau des Zellcharakters bedingt für diesen eine gewisse Prädisposition zur Abartung. Wir können uns leicht vorstellen, dass die Zelle diesen Anschluss an ihre Alterskonstitution nicht rite durchzuführen vermag, sei es nun lediglich aus Mangel an stofflicher Energie, in dem Sinne, wie ich es oben präzisierete, oder unter der Beihilfe irritativer Momente von der Art, wie wir sie oben besprachen: Der Atomaufbau des Funktionskerns wird atypisch, und damit ist die blastomatöse Umprägung der Zelle gegeben. Das Prinzip unserer Tumorengnese fordert gradezu diesen begünstigenden Einfluss der Menopause auf die Geschwulstentwicklung in den Sexualorganen, wie er sich in der Praxis offenbart, — wieder ein Beweis für seine Richtigkeit.

Umgekehrt hat Philipp (Z. f. Krebsforschung, Bd. 5) an seinem relativ grossen Material den Nachweis geführt, dass die Hauptfrequenz des Krebses im Kindesalter für alle etwas häufiger befallenen Organe in der Zeit um die Pubertät herum liegt. Auch das bedeutet wieder ein Zeugnis für unsere Tumorengnese. Die Entwicklungserscheinungen des Individuums während der Pubertät lehren uns, dass hier nicht nur in den Sexualorganen, sondern auch in dem übrigen Organismus ein gesteigerter Stoffwechsel vor sich geht, der selbstverständlich auch den spezifischen Funktionschemismus der Zelle in Mitleidenschaft ziehen muss. Es bietet sich damit für die funktionelle Abartung, also blastomatöse Umprägung einer Zelle unter gewissen Umständen — wie chronisch-entzündliche Zustände, individuelle Labilität des Zellcharakters — die analoge Prädisposition, wie sie sich uns vorher bei dem biologischen Uebergang des Organismus zur Menopause eröffnete.

In die gleiche Kategorie „vorbereitender“ Momente zählt die Seneszenz, die ich in ihrer Bedeutung für unser Problem schon oben des näheren beleuchtet habe.

Eine instruktive Veranschaulichung der Disposition bestimmter Organsysteme zu blastomatösen Prozessen, wie wir sie bei dem Genitalapparat der weiblichen Individuen kennen lernten — ich erinnere auch an die verhältnismässig ausserordentlich häufigen Mammablastome des Hundes —, bieten die Rattentumoren. Mit Ausnahme des von Hanau beschriebenen Cancroids und des von Lewin mitgeteilten Falles eines Adenocarcinoms, das aber bezeichnenderweise sehr bald sarkomatös entartete, sind hier alle vorgefundenen Geschwülste Sarkome gewesen. Bei den Ratten hat also das Mesenchymgewebe gegenüber den Elementen der anderen Keimblätter eine ausgesprochene Neigung zur Entgleisung seines spezifischen, zellularen Chemismus.

Unsere weiteren Betrachtungen machen Halt vor dem Problem der **Uebertragungsmöglichkeit der Tumoren**, eine Frage, die aus praktischen Gesichtspunkten in dem Vordergrund des Interesses steht. Die ausserordentlich leichte Ueberimpfbarkeit der Mäusekrebsse wie der Sarkome bei Hunden hat einige Autoren in der Literatur immer wieder die Anschauung vertreten lassen, dass die malignen Tumoren infektiöser Natur seien, trotzdem man aus Ueberlegungsgründen zu den bindenden Schlüssen gekommen war, dass speziell ein „Erreger“ nicht in Betracht kommen könnte. Man sah so schliesslich in der Geschwulstzelle selbst das ansteckende Agens (Sticker). Wie stellen sich nun diese Bedingungen im Lichte unserer gewonnenen Tumorenerkenntnis! Wir analysierten die blastomatösen Zellen als Elemente, die sich von dem normalen Gewebe herleiten. Nur dadurch, dass sie in ihrem organogenetisch herausgebildeten spezifischen Stoffwechsel entgleist sind, kommt es zu jener organogenetisch begründeten Auslösung des Proliferationsmechanismus. Sie entwickeln so zugleich mit der biologischen Selbständigkeit, die sie bei ihrer Ausschaltung aus den physiologischen Stoffwechselrelationen des Organismus erhalten, die Charaktere der Tumorzellen. Es liegen also in jedem Falle somatische, keine körperfremden Elemente vor.

Wenn trotzdem die Bedingungen für ihre Uebertragung auf einen anderen Organismus nicht parallel laufen, wie man erwarten müsste, mit denen, die bei der Transplantation normalen Gewebes obwalten, wo nur die Autoplastik, also nur die Uebertragung bei demselben Individuum gelingt, so erklärt sich dies zwanglos aus dem biologischen Mechanismus der Tumorengnese. Ich hatte oben dargelegt, wie bei dieser eine mehr oder weniger weitgehende Entdifferenzierung der Zellen vor sich geht, die bei den epithelialen Elementen entsprechend ihrer hohen funktionellen Einstellung nicht den Umfang annimmt wie bei den Bindegewebszellen, deren

Funktion erheblich niedriger entwickelt ist. Mit der weitgehenden Entdifferenzierung, also mit dem Schwund der funktionellen Leistung steht aber den Zellen ihr Chemismus, d. h. ihre chemische Energie, in vermehrtem Umfang zur Nahrungsassimilation zur Verfügung, so dass sie offenbar mit der gesteigerten chemischen Energie, die sie für ihre nutritiven Vorgänge in Anwendung bringen können, auch jene feinen biologischen Verschiedenheiten in der chemischen Organisation zwischen den Individuen der gleichen Art zu überwinden vermögen, die bei diesen die Transplantation normalen Gewebes unmöglich machen. Solche Tumorzellen verfügen demnach über eine maximale Avidität für Nährstoffe. Aber diese Eigenschaft: die gesteigerte Potenz der vegetativen Rezeptoren, ist, scharf gekennzeichnet nur eine Folgeerscheinung der in dem biologischen Mechanismus der blastomatösen Zellumprägung bedingten Entdifferenzierung. Ihr kommt ebensowenig irgendwelche Bedeutung bei den auslösenden Vorgängen der Tumorengnese zu wie den Resistenzverhältnissen des übrigen Organismus, worauf ich schon oben in anderem Zusammenhang hingewiesen habe.

Diese Bedeutung der funktionellen Indifferenz lässt uns daher auch sofort verstehen, dass es grade Sarkome — beim Hund — sind, die von Tier zu Tier übergeimpft werden können, während Carcinome, deren Chemismus immer noch eine gewisse funktionelle Höhe aufweist, und wenn sie auch nur in der Formbildung zum Ausdruck kommt, — einen fast unüberwindlichen Widerstand entgegensetzen. Nur die Mäusekrebs machen eine Ausnahme. Aber grade sie bringen eine willkommene Bestätigung der gegebenen Erklärung. Wie bekannt, lassen sie sich ausserordentlich leicht dann übertragen, wenn sie im Laufe der Impfgenerationen einer Virulenzsteigerung unterlegen haben, wie Ehrlich den Vorgang auffasst. Bei erster Impfung gelingt die Transplantation trotz der grossen Anzahl von Impftieren — bis 100 — nur ganz vereinzelt.¹⁾ Die Impfausbeute beträgt 1—2 pCt. Da, wo ein positives Ergebnis erzielt ist, kann dann in dem betreffenden Tumorstamm die Uebertragungsziffer im Laufe der weiteren Impfserien sehr hoch getrieben werden. Betrachten wir uns solche Tumoren im histologischen Bilde, so charakterisieren sie sich ganz offensichtlich durch den Mangel einer Funktion und durch die diffuse sarkommässige Wuchsform, durch das fast gänzliche Fehlen jener organogenen Komponente, die den Organbau der Geschwülste bewirkt. — Die Apolantschen Untersuchungen lassen hierüber keinen Zweifel. — Beide Kriterien sind sonst in den Mamma-

1) Diesen wenigen positiven Ergebnissen liegen offenbar individuelle Dispositionen, mangelhafte Resistenzverhältnisse der Impftiere zu grunde. Auch Wilms fand bei seinen Implantierungsversuchen — Uebertragung von embryonalem Gewebe in die Bauchhöhle junger Hühner — einen Hahn, bei dem jede Transplantation besonders leicht und schnell anging.

blastomen weitgehend entwickelt. Ihr Fehlen bedeutet entsprechend den in der Organogenese allgemein gültigen festen Beziehungen zwischen Funktion und Form, wie ich oben schon dargelegt habe, eine Organentdifferenzierung. Des anderen zeigen die Tumorelemente selbst einen exquisit embryonalen, d. h. indifferenten, epithelialen Zelltypus, ein Umstand, der im Verein mit dem zytotypen Geschwulstwachstum an Stelle des organotypen bezeichnenderweise einige Autoren veranlasst hatte, jene Mäusetumoren als Endotheliome aufzufassen. Dieser gänzlich indifferente Charakter gewährleistet aber den Carcinomzellen in derselben Weise die gleich umfangreichen Assimilationspotenzen für Nährstoffe, wie wir sie oben für die Sarkomelemente in Anspruch nehmen konnten, so dass solche künstlich gezüchteten Carcinomstämme in ihren biologischen Ansprüchen bei der Transplantation ganz und gar den Sarkomen gleichstehen. Das ist aber, um es nochmals zu betonen, lediglich die Folge der hier experimentell bewirkten Entdifferenzierung, wie ich sie in all' ihrer Bedeutung für das Tumorstadium schon früher erörtert habe, und nicht der Ausdruck einer Virulenzsteigerung, wie man bisher meinte. Toxine haben in der Tumorengnese, wie ich sie hier darlegen konnte, keinen Raum.

Nur so, meine ich, lässt sich das Phänomen der Ueberimpfbarkeit gewisser Tumoren im Rahmen der organotypen Tumorengnese — und nur diese kann zum Ziele führen, wie wir immer wieder erkannten, — einem Verständnis eröffnen. Andererseits konnte ich an der Hand der geschilderten blastomatösen Prozesse das positive Material erbringen, dass ihre Auslösung, scharf gezeichnet, in der Entgleisung des funktionellen, allgemein des im Laufe der Organogenese spezifisch eingestellten Zellchemismus gegeben ist. Demzufolge können sich auch die bei der erfolgreichen Ueberimpfung wirksamen Kräfte nur aus der funktionellen Zellsphäre herleiten: aus der maximalen Entdifferenzierung, wie wir sie grade nur bei den transplantablen Tumoren vorfinden. Die Uebertragung gelingt aber auch nur unter der Summe von Vorbedingungen, wie sie der operative Akt bietet, wie sie aber unter natürlichen Verhältnissen nie vorhanden sind. Jede Infektiosität der Tumoren ist a limine abzuweisen.

Neuerdings hat Otto Schmidt in Köln die Infektionstheorie im Krebsproblem durch zwei Fälle experimentell, durch Injektion seiner Mukorkulturen erzeugter maligner Geschwülste zu stützen gesucht. Obwohl die Infektionstheorie von pathologischer Seite schon wiederholt aus Ueberlegungsgründen mit allem Nachdruck abgelehnt worden ist, möchte ich doch nicht verfehlen, zu diesen neuesten Resultaten Schmidts hier Stellung zu nehmen; einmal, weil in dem einen Falle an der Tatsache der experimentellen Erzeugung eines malignen Tumors kaum zu zweifeln ist: M. B. Schmidt in Zürich hat hier die pathologisch-anatomische Diagnose „Grosszelliges Rundzellensarkom“ gestellt, andererseits war die Geschwulst

nach dem Muster der spontanen Mäuse- und Rattenkrebs im Laufe der weiteren Impfserien stark transplantabel. Dann aber konnte auch Schmidt durch Impfen solcher sarkomkranken Ratten mit abgetöteten Reinkulturen seines Mukorpilzes augenscheinlich ganz wesentliche Heilerfolge erzielen. Der zweite Fall betrifft eine Serie von 20 Mäusen, die subkutan geimpft worden waren und von denen ein Tier nach $\frac{1}{2}$ Jahr ein haselnussgrosses Adenocarcinom einer Milchdrüse aufwies. Eine einigermaßen kritische Betrachtung wird diesen Fall jedenfalls ablehnen müssen, denn Milchdrüsen-carcinome bilden ja grade den Typus der spontan sich entwickelnden Mäusekrebs. Und dann hätte doch die Impfung in der Milchdrüse erfolgen müssen, wenn man hier schon einen kausalen Zusammenhang konstruieren wollte.

Nehmen wir also an, dass Schmidt bei der einen Ratte durch die Injektion seines Mukorpilzes eine Sarkomentwicklung ausgelöst hat. Dass diesem Vorgang in erster Linie keine Spezifität zukommt, beweisen die auch von Schmidt selbst zitierten Versuche Jensens, der nach Injektion säurefester Stäbchen bei Ratten in zwei Fällen gleichfalls Sarkome entstehen sah. Hier wie dort erklärt sich der Prozess restlos im Sinne unserer Tumorengnese. Durch die künstlich gesetzte Infektion sind in dem injizierten Gewebe entzündliche Zustände geschaffen, die bei den einzelnen Tieren eine bald geringere, bald intensivere Ausbildung erfahren werden. Ist nun die Reizung eine besonders schwere oder chronische — bezeichnenderweise ist hier die Tumorbildung erst nach längerem Zeitraum ($\frac{1}{2}$ Jahr) zum Ausdruck gekommen — so sind damit die Bedingungen zu schweren Schädigungen des Zellchemismus, speziell seiner Funktions-sphäre gegeben, in der Weise, wie ich das oben an analogen Beispielen dargelegt habe. Es kommt zur Abartung des organogenetisch festgelegten Konstitutionstypus des spezifischen Funktionskerns, und aus dieser funktionellen stofflichen Entgleisung entstehen dann jene fermentativen Kräfte, die die stoffliche Basis des Proliferationskerns aktivieren. Dabei haben wir auch noch zu berücksichtigen, dass bei den Ratten, wie ich bereits in anderem Zusammenhang darlegte, das Mesenchymgewebe gegenüber den Elementen der anderen Keimblätter eine ausgesprochene Prädisposition zur blastomatischen Entartung aufweist.

Für die Heilerfolge, die Schmidt augenscheinlich erzielte, kann gleichfalls eine Spezifität nicht in Anspruch genommen werden. Wir haben es bei den mit transplantierten Sarkomen behafteten Ratten mit Tieren zu tun, deren Organismus durch die maligne Geschwulstbildung stofflich ausserordentlich in Anspruch genommen ist. Es ist da nicht anders zu erwarten, als dass solche Ratten auf stoffliche Irritationen, wie sie durch die Impfungen hervorgerufen werden, viel leichter reagieren als gesunde, kräftige Tiere. Das Wachstum bösartiger Geschwülste bedeutet für den Organismus

selbst lediglich eine Ernährungsfrage, die schliesslich, wie ich schon in anderem Zusammenhang ausführte, in der Kachexie ihren Ausdruck findet. Nach Schmidts Mitteilungen zeigten die geimpften tumorkranken Ratten übereinstimmend schwere Fiebererscheinungen, unter deren Einfluss die nutritiven Kräfte des Körpers natürlich schwer geschädigt werden. Das muss besonders dann erfolgen, wenn die Tiere täglich oder mindestens jeden zweiten Tag solchen Impfungen ausgesetzt werden, wie das Schmidt durchführte. In erster Linie werden natürlich diese Ernährungsstörungen auf den Tumor ihre Rückwirkung ausüben, denn er ist ja dem Organismus eigens zur Ernährung im wahren Sinne des Wortes aufgepfropft. Es ist ja auch eine immer wieder erhobene Beobachtung gewesen, dass bei den Transplantationskrebsen schon die Art, der Wechsel der normalen Ernährung der Impftiere einen wesentlichen Einfluss auf das „Fortkommen“ des Tumors hat. Um wie viel mehr werden hier die so schweren nutritiven Schädigungen des Organismus, wie sie mit so hohem und andauerndem Fieber verbunden sind — die Tiere fressen ja auch unter diesen Umständen nicht mehr —, das Wachstum der Geschwulst beeinträchtigen müssen. Sie muss sich zurückbilden, weil der Körper ihren Zellen die hohen Nähransprüche, die sie stellen, nicht mehr erfüllen kann. In der Tat konstatierte Schmidt selbst, dass die Tumoren sich nur zurückbilden, so lange injiziert wurde, dass sie aber wieder zu wachsen anfangen, sobald mit den Injektionen ausgesetzt wurde. Im Rahmen unserer Immunisationsvorstellungen wäre das unverständlich. Dadurch, dass er abgetötete Reinkulturen injizierte, konnte er doch nur eine aktive Immunisierung bezwecken, die sich einmal schwerlich sofort zu vollem Erfolg durchsetzen konnte, die andererseits nach Aufhören mit den Impfungen nicht sofort wieder verschwunden wäre.

Ueberblick.

Es erhebt sich die Frage, welche Aussichten bieten sich mit der gewonnenen Erkenntnis der Tumorengnese für die weitere Krebsforschung. Wir werden uns darüber klar werden müssen, dass sich das Agens, welches die Zelle zur tumormässigen Wucherung bringt, niemals experimentell nachweisen lassen wird. Es ist ausgeschlossen, dass wir je die Krebsursache, den Werdegang eines Tumors werden demonstrieren können, wie etwa die Entstehung einer Infektionskrankheit durch ihre spezifischen Bakterien. Es handelt sich bei der Krebserkrankung um die minutiösesten Vorgänge des intrazellulären Lebens, um Wirkungsprinzipien, die sich aus dem Getriebe des Zellchemismus herleiten, und die ihre Angriffspunkte wiederum in Komponenten der Zellorganisation finden. Hier ist es die molekulare Abartung des spezifischen Funktionskerns der betreffenden Zellart, die auslösend wirkt für die Entstehung jener fermenta-

tiven Kräfte, die dort die stoffliche Basis des Proliferationskerns der Zelle aktivieren und damit deren selbständige Wucherung bedingen. Bei der so schwierigen Zugänglichkeit des Objekts: der lebenden Zelle, wird die Struktur der stofflichen Basis des zellulären Lebens und sein Mechanismus unserer experimentellen Forschung stets verschlossen bleiben. Wir werden uns begnügen müssen mit jener Erkenntnis der blastomatösen Umprägung einer Zelle, die uns an der Hand der biologischen Erforschung der Melanosarkomatose der Schimmelpferde und der multiplen Mammaplastome des Hundes wurde. Ich betone dabei ausdrücklich, dass die Erklärung beider Prozesse **nicht mehr eine Hypothese** in der Geschwulstforschung bedeutet, sondern dass sie auf vollkommen gesicherter Grundlage steht. Besonders die Melanosarkomatose der Schimmelpferde bietet in ihrer biologischen Einleitung wie in den scharf gezeichneten Etappen ihres Werdegangs eine **vollwertig experimentelle Beweisführung der Tumorengnese**. Wer den Prozess in dem ganzen Umfang seiner Erscheinungen mit aller Kritik beurteilt, wird sich dem nicht verschliessen können. Und die Entwicklung der multiplen Mammaplastome des Hundes gibt seiner Deutung die volle Ergänzung.¹⁾

Von diesem gesicherten Standpunkt tatsächlicher Feststellungen aus wurde uns ein restloses Verständnis aller jener Vorgänge, die ganz allgemein die Geschwulst-, die Krebserkrankung charakterisieren. Hier eröffnete sich uns die Bedeutung entzündlicher Prozesse, der Seneszenz und ähnlicher Begleitmomente, die ganz offensichtlich in der Krebsätiologie eine gewisse Rolle spielen mussten. Dort lernten wir die Ursachen selbständiger Zellwucherung und die organbildenden Wirkungsweisen verstehen, die sich uns in der Biologie der Tumoren so mannigfach kundgeben. — Wenn ich die auslösenden Kräfte dieser beiden Faktoren noch einmal **präzisiere**: Aus den verschiedensten Gründen, wie wir oben gesehen hatten, ergibt sich für die Zelle ein pathologisches Stoffwechselmilieu. Indem sie in diesem die molekularen Umlagerungen ihres spezifischen Funktionskerns, wie er im Laufe der Organogenese für jede Zellart spezialisiert wurde, nicht mehr ordnungsgemäss durchzuführen vermag, erfährt dessen stoffliche Basis im Molekül eine mehr oder weniger weitgehende Konstitutionsänderung. Aber grade diese stoffliche Konstitution der Zelle muss für die Dauer des Lebens unter allen Umständen stabil

1) An der Hand beider Prozesse konnte auch die s. Z. von v. Hanseman aufgestellte Forderung erfüllt werden: „Wer die Aetiologie des Krebses nachweisen will, der muss zeigen, dass die ätiologischen Momente imstande sind, nicht nur Wucherung, sondern auch Anaplasie der Zelle zu erzeugen.“ Freilich ergab sich uns, dass die selbständige Wucherung erst die Folge der Anaplasie ist, die wir speziell in der Destruktion, genauer Abartung des spezifischen, also funktionellen Leistungskerns erkannten.

bleiben, soll nicht jenes Wirkungsprinzip der Organogenese, das selbstständiges Wachstum bedingt, von neuem wieder in Tätigkeit treten: Für die Organogenese fanden wir in der hierbei vor sich gehenden allmählichen Ausbildung der chemischen Organisation des Zellcharakters, d. h. speziell in dem Prozess der stofflichen Wandlung in der Konstitution des Funktionskerns der Zelle — die Kräfte gegeben, die in chemischem Reflex den Proliferationskern der Zelle aktivieren und so ein selbstständiges Wachstum bedingen. Selbstverständlich wird die Zelle diesem Gesetz, das ich als organogenetisches Bildungsgesetz bezeichnen will, stets unterworfen bleiben, da es ja ihr inhärente Kräfte sind, die hier ihren Ausdruck finden. So sehen wir in der Tat, dass da, wo erneut eine solche stoffliche Wandlung in der Zelle eintritt — eben in der pathologischen Destruktion ihres organogenetisch spezifisch herausgebildeten Funktionskerns —, damit auch wieder die selbstständige Wucherungspotenz der Zelle aktiviert wird, mit Ausgang in Geschwulstbildung.

In letzter Instanz stellen also die Tumoren eine **intrazelluläre Stoffwechselerkrankung**¹⁾ dar, die dadurch, dass sie mit ihrer funktionellen Zeldestruktion grade den organogenetisch festgelegten Zellcharakter in seiner spezifischen Differenzierung trifft, von neuem das Organgeschehen der Ontogenese aktiviert, nur dass es aus den oben dargelegten Gründen eine Atypie erfährt. Die Gutartigkeit oder Bösartigkeit eines Tumors ist lediglich der Ausdruck einer geringeren oder tiefgreifenden Intensität jener Abartung der Molekularstruktur der jeweils spezifischen Zellorganisation. Was Eugen Albrecht in seiner umfangreichen

1) Der Krebs bedeutet nichts mehr und nichts weniger als eine Degenerationserscheinung. Die bisher normale Zelle ist nicht mehr imstande, ihren oben im Laufe der Organogenese festgelegten, spezifischen Funktionschemismus in seiner ordnungsgemässen Durchführung aufrechtzuerhalten. Fast stets ist es bezeichnenderweise das Alter, das dem krebssigen Prozess anheimfällt. Es prägt sich also, scharf gezeichnet, in der Krebserkrankung ein Mangel an einer gewissen Widerstandsfähigkeit des Organismus aus, nämlich eine gewisse Labilität in der Widerstandsfähigkeit der spezifischen Zellorganisation gegen stoffliche Insulte. Das Verhängnisvolle dabei ist, dass diese Disposition sich nicht für ein körperfremdes Agens geltend macht, wie z. B. bei der tuberkulösen Erkrankung, sondern dass sie im Organismus selbst ihren Angriffspunkt findet, indem dessen physiologische Tätigkeit ihr schliesslich die Basis schafft, die zur Krebserkrankung führt: die Vitalität des Organismus ist es, aus der in letzter Instanz die Krebszelle zur Entwicklung kommt, nicht der Mangel an bestimmten Schutzstoffen, wie er z. B. die Tuberkulose-Disposition charakterisiert. Wir werden uns da nicht verhehlen dürfen, dass es gerade in diesem Wesen der Krebskrankheit begründet liegt, wenn sie in der Tat mit der intensiveren Inanspruchnahme der menschlichen Lebenskraft eine Zunahme in der Häufigkeit ihres Auftretens zeigt.

kritischen Betrachtung des Geschwulstproblems stets mit allem Nachdruck vertreten hatte, ist zur Tatsache geworden: dass es sich bei den Tumoren um ein atypisches Wiederaufleben organogenetischer Wirkungsweisen handelt, jener Wirkungsweisen, die ich vorher in dem „organogenetischen Bildungsgesetz“ zusammengefasst habe. Mit vollem Recht bezeichnete er die Geschwülste als **Organoide**. Wenn auch die auslösenden Faktoren geschwulstmässiger Zellwucherung in einem anderen Prinzip wirken, wie sich das Eugen Albrecht vorgestellt hatte, — die Grundzüge seiner Geschwulstlehre: dass Tumorbildung und Organbildung im Wesen analoge Lebenserscheinungen darstellen, haben sich in ganzem Umfang bestätigt. Wir haben die Auslösung des Tumormechanismus im Rahmen der wirksamen Kräfte der Organogenese verstehen gelernt. Es ergab sich uns die Tatsache der prinzipiellen **kausalen** Identität beider Bildungsvorgänge. Mit tiefer Dankbarkeit gedenke ich hier des toten Meisters der Pathologie, meines unvergesslichen Lehrers, der mich in die Gedanken entwicklungsmechanischer Geschwulstforschung einführte.

Als bewiesen erachte ich ferner den Kausalnexus zwischen der spezifischen Funktionssphäre und der Proliferationssphäre der Zelle, insofern der Wandel in der stofflichen Konstitution der ersteren den Mechanismus der letzteren auslöst. Es ergab sich uns oben in dieser Richtung ein umfangreiches Material zur kritischen Beurteilung: Die dem Beginn der Proliferation vorausgehenden atypischen Sekretionsleistungen der Zelle sowohl bei der Melanosarkomatose der Schimmelpferde wie den multiplen Mammablastomen des Hundes, ferner die Erscheinungen organogenetischer Entwicklungsvorgänge wie die der echten Metaplasie. All' diese verschiedenen Prozesse waren in der ihnen gemeinsamen zellulären Aeusserung: der selbständigen Zellwucherung — einem Verständnis zugänglich nur unter der Annahme eines chemischen Reflexes zwischen dem Funktions- und dem Proliferationskern der Zelle in dem erörterten Sinne.

Hypothetisch bleibt lediglich das Wesen jener chemischen Kräfte, die der Verbindung zwischen diesen beiden Leistungskernen der Zelle dienen. Aber aus Ueberlegungsgründen kamen wir zu der Einsicht, dass diese Wechselwirkung nur auf fermentativem Wege zu denken ist, dass die stoffliche Basis der Proliferationspotenz der Zelle von einem spezifischen Ferment, dem „Proliferationsferment“, aktiviert wird, für dessen Bildung das chemische Milieu des abgearteten Funktionsstoffwechsels die besten Bedingungen bietet. Ein experimenteller Beweis der fermentativen Natur dieses proliferativ wirkenden Körpers wird sich wohl nie führen lassen.

Ueber nicht tumormässige selbständige Zellwucherungen.

Mit diesen Resultaten ist es der Geschwulstforschung gelungen, auch gewissen Problemen des organischen Werdens Klarheit zu bringen: der Frage nach den Ursachen selbständiger Zellwucherung. Wie ich schon oben des näheren dargelegt habe, zwingt uns eine kritische Betrachtung der Wachstumsvorgänge im Organismus bei der Charakterisierung des Zellwucherungsphänomens nach zwei Richtungen eine scharfe Trennung vorzunehmen. Einmal handelt es sich um eine Umfangsvermehrung, die sich ganz offensichtlich vollzieht unter dem regulierenden Einfluss gegenseitiger Wachstumskorrelationen der einzelnen Organe, bzw. Gewebssysteme im Organismus. Es ist dies das Prinzip der Massenzunahme der fertigen Form, wie es fast allgemein das organische Wachstum beherrscht. Es kommt in gleicher Weise zum Ausdruck bei der Ergänzung von Gewebsdefekten — ganz allgemein gesprochen. Den wirksamen Faktoren dieses Vorgangs korrelativer Zellvermehrung — korrelativ, weil sie unter einem ausgesprochenen Abhängigkeitsverhältnis steht — hat man mit den verschiedensten Hypothesen versucht näher zu kommen. Ihre Erörterung steht hier nicht zur Diskussion.

Einen prinzipiellen Gegensatz hierzu bildet jener Wachstumsprozess, dessen Kriterium in einer selbständigen Wucherung der Zellen gegeben ist, die sich damit von jenen wachstumsregulierenden Einflüssen emanzipiert haben. Die Zelle ist gewissermassen zum selbständigen Individuum geworden. Dieser Vorgang beherrscht einmal, wie ich oben gezeigt hatte, die organotype Wachstumsperiode der Ontogenese, er charakterisiert des anderen das Wesen der Tumorenentwicklung. Für das Ursachenverhältnis solch' selbständiger Zellwucherung, die sich ganz unabhängig von den wachstumsregulierenden Einflüssen im übrigen Organismus gemacht hat, fehlte uns bisher jedes Verständnis. Die Tumorengnese hat uns nunmehr den Mechanismus dieser zellulären Wirkung als **komplexen** Prozess gelehrt. Die einleitende Komponente desselben ist der Wandel in der stofflichen Konstitution des spezifischen Funktionskerns der Zelle. Während der Organogenese ist dieser chemische Wechsel in der allmählich vor sich gehenden Spezialisierung des Zellcharakters gegeben. Ist der letztere definitiv eingestellt, so hört auch bezeichnenderweise die selbständige Massenentfaltung des Organs auf. Es setzt wieder ein korrelatives Wachstum ein. Für die Geschwulstentwicklung folgert sich jener Wechsel aus der Abartung des spezifischen, funktionellen Reaktionskreises der Zelle. Erst aus der stofflichen Verschiebung der funktionellen Zellorganisation leiten sich dann jene Kräfte her, die die stoffliche Basis der Proliferationspotenz der Zelle aktivieren: Das Proliferationsferment. Es gibt also, wie

man sich bisher allgemein vorstellte, keine direkten Wachstumsreize, d. h. chemische Körper, die sich der Zelle von der Umgebung her bieten und bei ihrem molekularen Austausch mit dem Zellchemismus dessen Proliferationssphäre direkt „reizen“. Der Angriffspunkt solcher Stoffe ist immer der **spezifische** Funktionskern der Zelle, und erst aus dessen Irritierung entsteht der proliferativ wirkende Körper, das Proliferationsferment. Wir erkennen hier auch, dass die Annahme eines „Krebsparasiten“ für die Auslösung einer Zellwucherung einfach unverständlich wäre.

Zu dem gleichen Resultat kommen wir auch rein aus Ueberlegungsgründen. Wenn wir uns die Dreiteilung in den Leistungen des Zellchemismus vor Augen führen: die Nutritions-, die Funktions- und die Proliferationssphäre, die ja doch jede für sich ihre besondere stoffliche Konstitution haben müssen, so erscheint mir der Funktionskern allein dazu prädisponiert, auf chemische Reize, die die Zelle treffen, zu reagieren. Er ist es, der ja auf den molekularen Austausch mit ganz bestimmten, für ihn spezifischen Funktionsmaterialien aus der Umgebung angewiesen ist. Ist diese stofflich abnorm, so wird auch der Funktionskern der Zelle davon irritiert werden müssen. Umgekehrt liesse es sich schwer vorstellen, dass die stoffliche Basis des Proliferationskerns, dessen Wirkung sich so ganz auf das Zellleben selbst beschränkt, chemischen Körpern der allerverschiedensten Art einen Angriffspunkt bieten sollte, die sich der Zelle von der Umgebung her bieten. Die Nutritionssphäre kommt wegen ihrer Assimilationspotenz, die ihr lediglich eine allgemeine Affinität zu Nährstoffen gewährleistet, für eine Reaktion auf solch' stoffliche Zellreize, wie sie hier vorliegen, nicht in Betracht. In diesem Gedankengang verstehen wir die Zweckmässigkeit des Zellchemismus, wie sie in der Aktivierung des Proliferationskerns durch die stoffliche Verschiebung in der funktionellen Zellorganisation vorher zum Ausdruck kam. Die Auslösung der selbständigen Wucherungspotenz der Zelle hat also ein rein chemisches Substrat, das aus dem veränderten Getriebe des Funktionskerns, wie er für die betreffende Zellart spezifisch festgelegt ist, resultiert.

In diesem Wirkungsprinzip wird z. B. auch die Auslösung der **Milchdrüsenwucherung zur Zeit der Gravidität** vor sich gehen. Starling (siehe oben) konnte hier den experimentellen Nachweis führen, dass es stoffliche Materialien aus dem Fötus sind, die durch die Plazenta in den mütterlichen Kreislauf gelangen und dann das Mammaparenchym zu selbständiger Wucherung anregen. Selbstverständlich müssen diese fötalen Stoffe eine chemische Affinität zu der stofflichen Konstitution der Milchdrüsenzelle besitzen, um in dieser einen Angriffspunkt gewinnen zu können. Diese Verankerung — im Ehrlichschen Sinne — erfolgt nach

der uns oben gewordenen Erkenntnis im Molekül des Funktionskerns der Zelle, in dessen Wesen es ja liegt, auf funktionelle Reize zu antworten. Einen solchen funktionellen Reiz für das Milchdrüsenparenchym stellt aber der neu auftretende Körper fötaler Herkunft dar, weil sich der Zelle hier für sie spezifische Materialien bieten, auf deren vollständigen molekularen Abbau ihr spezifischer Funktionsmechanismus noch nicht eingestellt ist. Dieser funktionelle Reiz ist es sichtlich, der in dem Drüsenepithel die stoffliche Weiterentwicklung des Funktionskerns bewirkt, wie sie sich für die spätere Leistung der Milchsekretion erforderlich macht. Der Effekt ist zunächst, dass nun von neuem jenes organogenetische Bildungsgesetz in Tätigkeit tritt: Aus der stofflichen Verschiebung der spezifischen Zellkonstitution, aus der hiermit verbundenen Abartung von Eiweisssubstanzen resultiert jene Kraft, die die selbständige Proliferationspotenz der Zelle aktiviert: das Proliferationsferment.¹⁾ Mit dem Abschluss der Gravidität hört der Zufluss jener fötalen Stoffe zum Mammaparenchym auf, und damit auch die ständige stoffliche Reizung der Funktionssphäre des Milchdrüsenepithels: Der Entstehung des Proliferationsferments ist die Basis genommen. Die stoffliche Weiterentwicklung, die die Drüsenzelle in der Molekularstruktur ihres Funktionskerns erfahren hat, kommt jetzt in der Milchsekretion zum Ausdruck. Offenbar kann aber die Milchdrüsenzelle auf die Dauer ihre hohe Differenzierung, wie sie durch die fötalen stofflichen Reize ausgebildet wurde, nicht aufrecht erhalten. Es findet ein Schwund jener Komponente statt: die Milchsekretion versiegt.

Von analogen Gesichtspunkten aus wird auch die **Bindegewebswucherung** zu erklären sein, wie sie die klassische Leberzirrhose charakterisiert. Es ist eine weit verbreitete, auch experimentell begründete Anschauung, dass die Pathogenese dieses Prozesses auf die Wirkung organischer Stoffe zurückzuführen ist, die sich in dem hier stets chronisch erkrankten Intestinaltraktus bilden und dann mit dem Pfortaderkreislauf in die Leber gelangen. Hier sollen sie auf das Stützgewebe des Organs einen „proliferativ wirkenden Reiz“ ausüben. Einen instruktiven Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung der selbständigen Bindegewebswucherung konnte ich bei meinen Untersuchungen: „Ueber die Bindegewebswucherung in der Rinderleber bei Distomatose“ — Archiv f. Tierheilk.,

1) Die analogen Vorgänge werden sich bei dem selbständigen Wachstum der Mammae zur Zeit der Pubertät abspielen, nur dass hier jener funktionelle Reiz für das Milchdrüsenepithel, der in der angegebenen Weise auch zugleich proliferativ wirkt, sich aus der neu auftretenden Funktion der Ovarien herleitet. Wir wissen ja, dass die Pubertätsentwicklung der Brustdrüsen durch Exstirpation der Ovarien vollständig hintangehalten wird.

Bd. 32 — erbringen. Hier waren es Stoffwechselprodukte der in den Gallengängen schmarotzenden Distomen, die mit der retrograd gestauten Lymphe im Organ verbreitet wurden und in Bezirken, in deren Gallengefäße Distomen gar nicht gelangt waren, eine intensive Bindegewebswucherung hervorriefen. Hier wie dort handelt es sich um chemische Körper, die speziell für den Chemismus von Bindegewebszellen einen stofflichen Reiz darstellen. Dieser reizt aber nicht die Proliferationssphäre, sondern sein Angriffspunkt ist der spezifische Funktionskern der Zelle. Erst aus dessen Irritierung entsteht der proliferativ wirkende Körper: das Proliferationsferment. Wir verstehen so auch die spezifische Beschränkung des Prozesses auf die Bindegewebszellen. Würden jene pathologischen, proliferativ wirkenden Stoffe die Proliferationssphäre direkt aktivieren, so wäre gar nicht einzusehen, warum nicht auch die benachbarte Leberzelle zur Wucherung gereizt wird. Denn wir können, wie ich schon oben ausführte, uns die stoffliche Basis der Proliferationspotenz aller Zellen im Organismus nur als gleichgeartet vorstellen.

Doch darf nicht der Gegensatz übersehen werden, der diese Zellwucherungen von dem echten tumormässigen Wachstum scheidet. Das Prinzip der fermentativen Auslösung der Proliferationspotenz auf dem Umweg über die spezifische Funktionssphäre der Zelle ist wohl das gleiche. Grundsätzlich trennt aber beide Vorgänge die Art der Mitbeteiligung des Funktionskerns. Bei der tumormässigen Zellwucherung handelt es sich um eine molekulare **Abartung** desselben, die gewissermassen einen neuen Zellcharakter schafft. Im Wesen dieses bald mehr, bald weniger atypischen, dem physiologischen Getriebe des Organismus fremd gewordenen Funktionschemismus liegt es, dass die Zelle zugleich eine mehr oder weniger intensive und unbeschränkte Proliferationsfähigkeit leistet. Es sind also zwei Kriterien, die die zum Tumorelement umgebildete Zelle kennzeichnen: einmal die fehlerhaft gewordene Konstitution des Funktionskerns, andererseits die selbständige, unbeschränkte Proliferationspotenz, denn letztere ist die unausbleibliche Folge des ersteren Moments.

Anders liegen die Bedingungen bei den zirrhatischen Bindegewebswucherungen. Hier haben wir es nicht mit einer funktionellen Entgleisung der Zelle zu tun, sondern die Funktionssphäre erleidet unter den vorher genannten pathologischen Stoffen nur eine ständige **Irritierung** die sichtlich ihre fermentative Rückwirkung auf die Aktivierung des Proliferationskerns geltend macht. Die Wucherung der Bindegewebszellen hält an, so lange ihr Funktionskern unter dem Einfluss dieser stofflichen, für ihn spezifischen Reize steht, und sie setzt aus beim Versiegen derselben. Es hat sich kein neuer pathologischer Zellcharakter durch Ab-

artung des Funktionskerns gebildet. Demzufolge fehlt die Basis für eine unbeschränkte Zellwucherung. Das Analoge gilt für die kritische Beurteilung des Wucherungsphänomens, wie es uns vorher bei den Wachstumsvorgängen des Mammaparenchyms zur Zeit der Pubertät und Gravidität beschäftigt hatte. Auch hier liegt keine Abartung, sondern nur eine stoffliche Reizung des Funktionskerns der Zelle vor, dessen typische Konstitution gewahrt bleibt.

Eine gewisse Differenz besteht aber auch zwischen dem tumormässigen Wachstumsprozess und jener selbständigen Zellwucherung, wie sie die organotype Wachstumsperiode der Ontogenese charakterisiert. Hier wie dort ist die Zellwucherung eine durchaus unabhängige; die Zelle ist zum selbständigen Individuum geworden, das lediglich kraft seiner eigenen Potenz proliferativ in die Umgebung vordringt. Wir erkannten, wie in beiden Fällen sich dieses Vermögen in seinen auslösenden Ursachen aus einer Verschiebung in der Molekularstruktur des spezifischen Funktionskerns der Zelle herleitet. Diese Verschiebung bedeutet aber bei der tumormässigen Zellwucherung eine Abartung von dem für jede Zellart organogenetisch festgelegten Zellcharakter, während wir es bei den organogenetischen Wucherungsvorgängen mit einer allmählichen stofflichen Ausbildung einer Zellqualität zu tun haben, die der betreffenden Zellart in ihrer spezifischen Anlage wie in dem Abschluss ihrer definitiven stofflichen Einstellung inhärent ist: also eine Verschiebung nicht abseits, sondern innerhalb des Zellcharakters. Die selbständige Zellwucherung erfährt daher auch in letzterem Falle ihren physiologischen Abschluss, während sie bei dem tumorbildenden Prozess unbeschränkt bleibt.

Zur Krebsimmunisierung.

Es bleibt noch unsere Aufgabe darüber klar zu werden, ob und welche Wege sich mit der gewonnenen Erkenntnis der Tumorengnese für eine immunisatorische Bekämpfung der Krebserkrankung bieten. Wir haben in der Krebszelle somatische, also körpereigene Elemente erkannt, die im allgemeinen ihren Ausgang von biologisch normal entwickelten Zellen genommen haben. Damit stellt uns hier das Immunisierungsproblem vor besondere Schwierigkeiten, denn wo wir sonst in dieser Richtung therapeutische Wirkungen zu schaffen bestrebt sind, operieren wir stets mit einem für den Organismus parasitären Agens. Bei der biologischen Krebsbekämpfung würde es sich darum handeln, den Organismus gegen Teile seines eigenen organischen Ganzen zu immunisieren. Nun ist es allerdings gelungen, gegen die einzelnen Zellarten spezifische Antikörper — Cytolysine — zu erzeugen, die ihre Wirkung ersichtlich gegen die stoffliche Basis des betreffenden Zellcharakters, also des spezi-

fischen Funktionskerns ausüben. Andernfalls wäre die strikte Beschränkung des Phänomens speziell auf die Art der zur Immunisierung benutzten Zellen nicht zu verstehen. Der lytische Effekt auf die Zellen geht aber wohl im Reagensglase sehr exakt vor sich, im lebenden Organismus bleibt die Wirkung aus, offenbar unter dem Einfluss eines Selbstschutzes des lebenden Protoplasmas.

Immerhin erscheint die Krebsimmunisierung nicht so aussichtslos, wenn wir uns die Ursachen vor Augen führen, die die normale Zelle zur krebsigen Entartung bringen. Unsere Kenntnis von diesem Prozess gewährt uns ja jetzt eine breite theoretische Grundlage für weitere immunisatorische Arbeiten. Es ist ein **komplexer** Vorgang, der der Entstehung der Malignität zu grunde liegt. Das Hauptkriterium derselben ist die selbständige schrankenlose Wucherung, die ihre Auslösung in dem Proliferationsferment findet. Dies ist die eine Komponente der Krebszelle, die diese in einen biologischen Gegensatz zur normalen Zelle bringt. Der zweite Faktor, der hier grundsätzlich scheidet, ist die Abartung in der molekularen Konstitution des spezifischen Funktionskerns. Sie ist es, die einleitend den Krebscharakter der Zelle schafft und dann die Quelle für die Bildung der proliferativ wirkenden Kräfte abgibt. Beide Momente gewährleisten der Krebszelle im Organismus biologisch eine ausgesprochene Selbständigkeit, indem sich der Chemismus ihres stofflichen Charakters ausserhalb des physiologischen Getriebes des organischen Ganzen gestellt hat. Es sind also zwei Komponenten der Krebszelle, gegen die sich eine Immunisierung als denkbar erweisen würde. Der eine Weg würde gegen das Proliferationsferment gerichtet sein, der andere gegen die abgeartete stoffliche Konstitution jener Zellart, von der einzelne Elemente — oft auch in grösserem Umfang — der krebsigen Umwandlung anheimgefallen sind.

In dem ersteren Verfahren scheint mir die passive Immunisierung die beste Möglichkeit für einen therapeutischen Effekt zu bieten. Der Immunisierungskörper ist hier das Proliferationsferment, dessen Wirkung ja auch schon dem Reaktionskreis der normalen Zelle angehört. Es besitzt eine chemische Affinität zu der stofflichen Basis des auch in der Krebszelle normalmässig organisierten Proliferationskerns. — Von den drei Zentren zellulärer Tätigkeit: Funktions-, Nutritions- und Proliferationskern, wirkt in der Krebszelle lediglich der erstere atypisch, die beiden anderen entfalten nur eine gesteigerte Leistung, wie ich oben darlegte. — Damit erscheinen mir die Aussichten für eine aktive Immunisierung der Krebskranken gegen das Proliferationsferment, also gegen ein physiologisches Wirkungsprinzip, als sehr zweifelhaft. Gangbarer bietet sich der Weg, einen fremden Organismus zur Produktion von Antikörpern gegen das Proliferationsferment zu bringen, und dann mit dem gewonnenen Antiserum

den Krebskranken zu behandeln, um so event. die Wirkung des Proliferationsferments — denn das ist ja das Punctum saliens der Malignität — durch dessen Bindung an seinen Antikörper auszuschalten. Theoretisch betrachtet, müsste dann das Krebsgewebe aufhören zu wuchern. Aber die Krebszelle als solche würde in ihrer Vitalität nicht beeinträchtigt sein. Das Wesen ihres biologischen Charakters, der pathologische Chemismus des in seiner Konstitution abgearteten Funktionschemismus bliebe unbeeinflusst und gäbe immer von neuem Veranlassung zur Entstehung des Proliferationsferments. Auf Rückbildungsvorgänge im Krebsgewebe dürfen wir hier nicht rechnen.

Diese Ueberlegungen verweisen uns auf den anderen Weg: auf den der Immunisierung gegen den abgearteten Konstitutionstypus der betreffenden Zellart, von der Elemente sich krebsig umgewandelt haben. Hier haben wir einen Faktor vor uns, der sich in seiner biologischen Qualität von dem normalen Funktionsgetriebe des Organismus unabhängig gemacht hat, indem er einen diesem stofflich fremden Reaktionskreis in der Zelle schuf und diese so zu etwas Körperfremdem umprägte. Die Erkenntnis der Malignität hatte uns ja oben gelehrt, dass das Wesen der Krebszelle im Gegensatz zur gutartigen Tumorzelle grade durch eine **umfangreichere** Entartung in ihrem spezifischen Funktionskern bedingt ist. Die Krebszelle erscheint so in ihrem abgearteten spezifischen Funktionsstoffwechsel dem Organismus genügend entfremdet, um Immunitätsreaktionen in ihm auszulösen. Die Möglichkeit einer aktiven Immunisierung ist damit gegeben. Dass überhaupt eine Immunisierung gegen die stoffliche Basis des spezifischen Funktionskerns der Zelle zu erreichen ist, beweist die mannigfach durchgeführte Herstellung von Antiseras gegen ganz bestimmte Zellarten. Nur der zur Vorbehandlung benutzte Zelltypus liess den Bindungseffekt zu.

Ehe ich hier fortfahre, bedarf es einer prinzipiellen Stellungnahme zu jenen immunisatorischen Resultaten, die die experimentelle Krebsforschung an Ratten und Mäusen bisher gezeitigt hat. Es hat sich ergeben, dass Tiere, bei denen sich der Impftumor nach anfänglichem Wachstum zurückgebildet hatte, gegen eine weitere Krebsimpfung immun waren. Ein gleiches refraktäres Verhalten, wenn auch nicht so ausgeprägt, konnte aber auch bewirkt werden, wenn die Tiere mit normalem Gewebe vorbehandelt wurden. Die Frage, ob es sich hier wie dort um das gleiche Phänomen handelt, ist in der Literatur wiederholt erörtert worden, ohne dass das Dunkel, welches über der Krebsätiologie lagerte, auch nur irgend eine begründete Vermutung hätte aussprechen lassen. Unsere gewonnene Erkenntnis der Krebsgenese lässt uns sofort verstehen, dass hier kein immunisatorisch gleichgeartetes Prinzip obwalten kann. Wir sahen, wie die Krebszelle bei ihrem Werdegang aus dem normalen Gewebe

etwas Körperfremdes geworden ist, dass sie sich zu der normalen Zelle in einen ausgesprochenen biologischen Gegensatz gebracht hat. Wir können a priori nicht erwarten, dass zwei in ihrem Funktionsgetriebe so grundsätzlich differierende Elemente die gleichen Immunisierungsreaktionen auslösen könnten: Hier ein normalmässig ablaufender Stoffwechsel, dort ein Zellchemismus, der abseits von der Bahn der normalen physiologischen Entwicklung getreten ist.

Welche Vorgänge der durch Vorbehandlung mit normalem Gewebe bewirkten Immunität zugrunde liegen, zeigt uns jene kritische Betrachtung des Transplantationsphänomens, die uns oben zur Frage der Infektiosität maligner Tumoren hatte Stellung nehmen lassen. Bei der Transplantation von normalem Gewebe gelingt nur die Autoplastik, also die Uebertragung bei ein und demselben Individuum. Es sind demnach in der chemischen Organisation zwischen den Individuen der gleichen Art stoffliche Verschiedenheiten vorhanden, die sichtlich in der Bildung von Antikörpern gegen körperfremdes Eiweiss zum Ausdruck kommen. Diese feinen biologischen Differenzen vermag speziell eine Mäusekrebszelle, wenn sie nach wiederholten Uebertragungen eine maximale Entdifferenzierung in ihrem spezifischen Funktionskern erlitten hat, zu überwinden, weil ihr, wie ich darlegte, gerade wegen dieser maximalen Entdifferenzierung eine gesteigerte chemische Energie für ihren Nutritionschemismus zur Verfügung steht. Immerhin haben manche Tiere eine derartige Potenz an Antistoffen gegen körperfremdes Eiweiss aufzuweisen, dass selbst solche Mäusekrebszellen mit ihrem maximal gesteigerten Assimilationsvermögen in dem fremden Organismus keinen Fuss fassen können. Also nicht vorbehandelte Tiere zeigen hier schon eine absolute „Immunität“ gegenüber der Krebsimpfung. Nach unseren Immunitätsbegriffen ist es ein theoretisches Erfordernis, dass ein Organismus mit einer vermehrten Produktion jener schon normalerweise gegebenen Antieiwissstoffe reagieren muss, wenn er mit körperfremdem Eiweiss vorbehandelt wird. Hier erkennen wir das Wesen jener Immunisierung von Mäusen mit normalem Gewebe gegen eine nachfolgende Krebsimpfung. Sie richtet sich nicht gegen das Krebsagens, sondern gegen das körperfremde Eiweiss. Die so vermehrten individuellen Antieiwisskörper, wie ich sie nennen will, bedeuten dann für die Mäusekrebszelle eine Schwierigkeit, die sie trotz ihrer gesteigerten nutritiven Energie, wie sonst im allgemeinen im nicht vorbehandelten Wirtsorganismus, nicht mehr zu überwinden vermag. Sie kann gewissermassen den Reaktionskreis ihres Eiweiss dem des Wirtsorganismus nicht anschliessen. Entscheidenderweise sind alle solche Immunisierungen nur mit tierartgleichem Eiweiss gelungen. Dem Prozess kommt also keinerlei Spezifität für eine Krebstherapie zu.

In diesem Gedankengang sind wir zu einer Bestätigung dessen gelangt, was v. Dungern schon vermutungsweise ausgesprochen hatte, dass es sich bei der Vorbehandlung mit normalem Gewebe um eine „Fremdzellenimmunität“ handle. v. Dungern glaubt das aber auch für die Vorgänge in Anspruch nehmen zu müssen, wo eine Widerstandsfähigkeit gegen nachfolgende Krebsimpfungen durch Resorption von Tumorgewebe erfolgt ist. Dass hier Differenzen vorliegen müssen, beweist schon der Umstand, dass im letzteren Falle die Immunität stets eine absolute ist, während sie bei Vorbehandlung mit normalem Gewebe immer nur bei einer mehr oder weniger grossen Prozentzahl der geimpften Tiere zum Ausdruck kommt. Zu der gleichen Anschauung hatten uns vorher bei der kritischen Bewertung des biologischen Charakters einer normalen und einer Krebszelle Ueberlegungsgründe gelangen lassen. Auch vermag ich mir nicht vorzustellen, wie körperfremdes Zelleiweiss, nachdem es erst einmal, wie es das Angehen des Impftumors zeigt, an dem Eiweiss des Wirtsorganismus gewissermassen Anschluss gefunden hat, nun hinterdrein gegen die stoffliche Basis dieses Anschlusses immunisatorisch wirken soll. Und dazu kommt ein drittes Moment. Handelte es sich bei der durch Resorption von Tumormaterial bewirkten Immunisierung um eine Fremdzellenimmunität, so müsste das Serum solch immuner Tiere auf körperfremde Krebszellen jedenfalls zytolytisch wirken. Das ist aber nicht der Fall. Sowohl Michaelis wie Gaylord und Clowes erbrachten den Nachweis, dass das Serum von Mäusen, in denen sich die Spontanheilung eines Tumors vollzogen hat, und die demzufolge sich jeder weiteren Krebsimpfung gegenüber völlig refraktär verhalten, Krebszellen nicht löst. Aber auch mit den sonst bekannten serodiagnostischen Methoden waren irgendwelche Antikörper nicht aufzufinden: weder durch das Verfahren der Komplementablenkung noch durch das Agglutinationsphänomen. Diese negativen Resultate bestimmten Michaelis zu der Ansicht, dass es sich bei solch krebsimmun gewordenen Tieren um ein Prinzip der Immunisierung handeln müsse, das keine Analogie mit bekannten Immunisierungen habe. Und Gaylord und Clowes verliehen diesen überraschenden Befunden Ausdruck, indem sie meinten, dass das Heilserum nicht auf die Zelle selbst, sondern auf irgend ein „Virus“ innerhalb der Zelle wirken müsse. Es sind also eine ganze Reihe von Faktoren, die es als unzweifelhaft erscheinen lassen, dass wir es bei der durch Resorption von Tumorgewebe bewirkten Immunität mit einer ganz spezifischen Krebsimmunisierung zu tun haben, nicht mit einer „Fremdzellenimmunität“.

Wo diese spezifische Krebsimmunisierung ihren Angriffspunkt findet, lässt unsere Erkenntnis, die wir von dem Vorgang der krebsigen Entartung einer Zelle gewonnen haben, mit Sicherheit beantworten. Gegenüber der chemischen Organisation und dem physiologischen

Funktionsgetriebe der normalen Zelle charakterisiert sich die Krebszelle lediglich durch den abgearteten und demzufolge organfremd arbeitenden Konstitutionstypus ihres spezifischen Funktionskerns. Wir hatten uns schon vorher davon überzeugt, dass sie sich mit diesem stofflich fremden Reaktionskreis ausserhalb des physiologischen Chemismus des organischen Ganzen gestellt hat, also in einen biologischen Gegensatz zum Organismus geraten ist und so gewissermassen körperfremd wurde. Damit bleibt nur die Annahme, dass es dieser abgeartete Konstitutionstypus des Funktionskerns ist, gegen den sich die Immunität richtet. Er ist das bestimmende Kriterium des Krebszellencharakters, die wirkende Kraft, die der Krebszelle durch den chemischen Reflex auf den Proliferationskern den dauernden Wucherungsprozess unterhält. Es ist das von Gaylord und Clowes als Immunisierungskörper gesuchte intrazelluläre „Virus“.

Welche Folgerungen bieten sich mit diesen Ergebnissen für die Durchführung einer aktiven Krebsimmunisierung. Dass eine solche beim Menschen zu erreichen ist, beweisen die hier von chirurgischer Seite wiederholt mitgeteilten Fälle von spontaner Krebsheilung, wo die Operation des Tumors nicht vollständig durchgeführt werden konnte, und trotzdem die Patienten rezidivfrei blieben. Wir haben hier sichtlich das Analoge zu der schon oben diskutierten Krebsimmunität bei Mäusen nach spontaner Rückbildung der Krebsgeschwulst: eine spontane Selbstimmunisierung. In der Literatur hat man gegenüber diesen Fällen aus der Humanpathologie verschiedentlich die Vermutung geäussert, dass der Körper mit einzelnen kleinen Krebszellenkomplexen, die bei der Operation zurückgeblieben seien, offenbar „fertig“ werden könne, indem er sie also abtötete. Dieser Gedanke lässt sich im Rahmen der Krebskenntnis, wie wir sie nun einmal gewonnen haben, gar nicht realisieren. Wir werden gleich sehen, dass das Gegenseitigkeitsverhältnis zwischen Krebszelle und Organismus ein derartiges ist, dass dem noch nicht immunisierten Organismus keinerlei Mittel zur Verfügung stehen können, um intakte Krebszellen irgendwie zu bekämpfen. Ich vermag mir im Sinne unserer Deutung des Krebsproblems diesen Heilungsprozess beim Menschen wie bei der Maus nur so zu erklären, dass Krebsgewebe, und zwar intaktes, zur Resorption gelangt ist, damit so das Agens der Krebszelle: die stoffliche Basis des abgearteten und damit, wie wir erkannten, organfremd gewordenen spezifischen Funktionskerns der Zelle, — unbeeinträchtigt in seiner chemischen Konstitution seine immunisatorische Wirkung im Blute ausüben konnte. Es ist eines der wichtigsten Resultate unserer Tumorerkenntnis, dass eine Krebszelle als lebendes Individuum nimmermehr eine Immunität auslösen kann. Bei der Deutung des Immunisierungsphänomens haben wir hier ja in erster Linie zu berücksichtigen,

dass **Auslösung wie Wirkung des Krebsagens** sich einzig und allein **innerhalb der Zelle** vollziehen. Beider Träger ist der Zellchemismus, speziell der des Funktions- und des Proliferationskerns. Die Abscheidung eines Virus an die zirkulierenden Körperflüssigkeiten, wie sie z. B. der Bakterienimmunität zum Ausgang dient, hat in dem Chemismus einer Krebszelle, so wie wir ihn erkannt haben, keine Basis¹⁾. In der Tat hat die Geschwulstforschung keine einzige Erscheinung am krebskranken Organismus an den Tag gebracht, die in dieser Richtung irgendwelche Anhaltspunkte bieten könnte. Der Organismus verhält sich dem vitalen Krebsgewebe gegenüber völlig passiv. Bedingung für eine Krebsimmunisierung ist also, dass die Krebszelle als Ganzes sich auflöst, damit ihre stofflichen Komponenten frei werden, — im Gegensatz zur Bakterienimmunität. Das muss freilich in einer Weise erfolgen, ohne dass bei der Zerstörung der Krebszelle der abgeartete Konstitutionstypus ihres Funktionskerns in seiner stofflichen Basis verändert, geschädigt wird. Denn dieser Faktor muss jedenfalls in voller Originalität, in voller Potenz zur Immunisierung schreiten. Die Gelegenheit zu solch' glatter Resorption von intaktem Krebsgewebe ist nur bei plötzlicher völliger Unterbrechung sämtlicher Ernährungsmöglichkeiten gegeben, ein Moment, das grade der operative Akt unter Umständen gewähren kann.

Die Wege, die uns zu einer Krebsimmunisierung führen können, sind uns damit vorgezeichnet. Es kann sich nur darum handeln, den krebskranken Organismus mit Extrakten stofflich in keiner Weise beeinträchtigten Krebsgewebes zu immunisieren. Das ist der leitende Gedanke in unserem Bestreben, hier zu Resultaten zu gelangen. Von grossem Vorteil wäre es freilich, jene Eiweisskörper aus dem abgearteten spezifischen Funktionskern der Krebszelle, die ihr „Agens“ bedeuten, nach Möglichkeit zu isolieren, um sie so in konzentrierter Form gewinnen zu können. Unsere Unfähigkeit, mit den uns zur Verfügung stehenden Mitteln dem stofflichen Getriebe des Zellchemismus irgendwie näher zu kommen, wird uns wohl hier stets eine unüberwindliche Schranke stellen. Wir werden uns begnügen müssen, lediglich mit Extrakten des Krebsgewebes zu arbeiten, die alle stofflichen Anteile desselben enthalten. Dazu kommt, dass uns jeder „Indikator“ für dieses Krebsagens fehlt, wie wir ihn für eine exakte Erforschung der

1) Wir erkennen hier auch, dass die sogenannte Krebskachexie nimmermehr durch ein „Krebsgift“ bedingt werden kann, wie es wiederholt ausgesprochen wurde, sondern dass sie lediglich, wie es bereits v. Hansemann vertreten hat, auf Begleitumstände zurückzuführen ist: auf die ausserordentlichen Nährstoffverluste, die ein intensives ausgebreitetes Wachstum des Krebses dem übrigen Organismus verursacht, auf die Beeinträchtigung der vegetativen Funktionen vom Krebs heimgesuchter Organe und schliesslich bei Vorhandensein umfangreicher Krebsgeschwüre auf die Resorption toxisch-septischer Stoffe aus den zerfallenden Krebsmassen.

Krebsimmunisierung brauchen würden. Der rein praktischen Erfahrung am krebserkrankten Organismus werden weitere Massnahmen, die uns schliesslich vielleicht doch die Durchführung einer Krebsimmunisierung ermöglichen, vorbehalten bleiben müssen.

Ich will damit hier schliessen. Es kam mir darauf an, dieser Krebsarbeit noch mit einer theoretischen Behandlung des Immunisierungsproblems, so wie dieses im Lichte unserer Tumorerkenntnis zu deuten war, einen gewissen ergänzenden Abschluss zu geben. Ich habe auf der erörterten Basis praktische Immunisierungsarbeiten an Ratten und Mäusen begonnen. Herr Geheimrat Ehrlich hat mir hierzu in freundlichster Weise ein Rattensarkom und ein Mäusecarcinom zur Verfügung gestellt. Die Höchster Farbwerke haben mir pekuniär die Durchführung dieser Versuche ermöglicht. Ich werde über die gewonnenen Erfahrungen, sobald sie ein zuverlässiges Urteil erlauben, hier des weiteren berichten.

Die Resultate meiner Krebsforschung kann ich in folgenden **Schlüssen** zusammenfassen:

1. Der Chemismus einer Zelle ist nach 3 verschiedenen Richtungen wirksam: nutritiv, funktionell und proliferativ. Jede dieser Leistungen stellt ein abgeschlossenes Zentrum zellulärer Tätigkeit dar, dessen stoffliche Basis hinsichtlich der Nutrition und der Zellteilung bei allen Zellen als gleichgeartet anzusehen ist. Nur der funktionelle Leistungskern ist in seiner Molekularstruktur für jede Zellart spezifisch entwickelt, gleichgültig, ob diese ein „Sekret“ produziert oder nicht.

2. Die stoffliche Konstitution des funktionellen Leistungskerns erfährt ihre **allmähliche** Ausbildung, ihre Differenzierung im Verlauf der organotypen Wachstumsperiode der Ontogenese, der sog. Organogenese, und bleibt dann normalerweise für das ganze individuelle Leben stabil. Die beginnende Differenzierung in einzelnen Zellkomplexen der Keimblätter löst in diesen Zellen eine **selbständige** infiltrative Wucherung aus, die während der stofflichen Verschiebung im Verlauf der organogenetischen Ausbildung des Funktionskerns anhält: das „organogenetische Bildungsgesetz“. Mit Abschluss der Differenzierung erfolgt das weitere Wachstum der Ontogenese wie das postembryonale „korrelativ“, d. h. in einem gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnis der Teile im Organismus. Die Zelle ist in ihrer Wucherung nicht mehr selbständiges Individuum. Nur der tumorbildende Prozess bringt eine Wiederholung des organo-

genetischen, also des selbständigen Wachstumsmodus, der sich unabhängig von wachstumsregulierenden Einflüssen im Organismus vollzieht.

3. Der Krebs stellt eine **intrazelluläre** Stoffwechselerkrankung dar, die sich lediglich in der stofflichen Basis des für jede Zellart **spezifisch** entwickelten **Funktionskerns** abspielt, indem dieser in seiner Molekularstruktur **abartet**, d. h. sich atypisch einstellt. Mit dieser Abartung, der wir in der Pathologie bedeutsamerweise nur bei der Krebsgenese begegnen, vollzieht sich ein prinzipiell gleicher stofflicher **Wandel** im Funktionskern, wie er im Verlauf der Organogenese vor sich geht und hier eine **selbständige** Zellwucherung auslöst. Dieses organogenetische Wachstumsprinzip ist der Zelle inhärent. Es muss daher mit der funktionellen Entgleisung, wie sie der Krebsgenese ursächlich zu grunde liegt, also bei erneutem Wandel im Funktionskern, **von neuem** wieder in Tätigkeit treten. Die Zelle **muss** wieder anfangen selbständig zu wuchern, ohne Rücksicht auf wachstumsregulierende Einflüsse im Organismus. Insofern bedeuten die Geschwülste ein Wiederaufleben organogenetischer Wirkungsweisen. Es sind „**Organoide**“ im Sinne Eugen Albrechts.

4. Zwischen dem Funktions- und dem Proliferationskern der Zelle ist eine **Wechselwirkung**, ein **chemischer Reflex** tätig; insofern eine stoffliche Verschiebung, bzw. eine Abartung in der Molekularstruktur des ersteren die stoffliche Basis des letzteren aktiviert. Dieser Reflex ist nach Lage des obwaltenden Stoffmilieus nur auf **fermentativem** Wege zu denken: Grade aus der **Abartung**, der Verschiebung des Funktionsstoffwechsels resultiert das spezifische „**Proliferationsferment**“, das den Chemismus des Proliferationskerns in seinem Ablauf auslöst.

5. Die prinzipiell gleiche intrazelluläre Störung bedingt **gutartiges wie bösartiges** Tumorwachstum. Die wirksamen Kräfte des letzteren sind nur graduell von denen der benignen Wuchsform verschieden, indem eine **geringgradige** Abartung im Molekül des Funktionskerns nur eine geringe Quelle für das „Proliferationsferment“, also einen **geringen** Impuls für die selbständige Wucherungspotenz der Zelle bedingt. Umgekehrt sind mit einer **umfangreichen** Störung in der Molekularstruktur der spezifischen Zellorganisation auch die Faktoren einer gesteigerten Fermentbildung, also einer maximalen Zellwucherung gegeben.

6. Die stoffliche Entgleisung des **Funktionskerns**, wie sie für die Umwandlung einer **vorher stets normalen** Zelle zur Tumorzelle ursächlich wirkt, kann verschiedene Ursachen haben. Meistens ist es das pathologische Stoffwechsellmilieu langwieriger chronisch-entzündlicher Prozesse, wozu sich eine gewisse Disposition gesellt, die einmal in individueller Veranlagung bedingt ist, des anderen in biologisch-kritischen Lebensperioden, wie beginnender Seneszenz, Klimakterium. Die Entartung des spezifischen Funktionskerns kann aber auch durch rein intrazelluläre abnorme biologische Bedingungen ausgelöst werden, ohne dass äusserer irritative Umstände ihre Hand im Spiele haben. Insofern ist die Aetiologie der krebsigen Entartung einer Zelle keine einheitliche. Dagegen liegt dem tumorbildenden Prozess an sich, d. h. der selbständigen, unbeschränkten Zellwucherung ein **unitarisches** Prinzip zugrunde: Die Destruktion des bei der Organogenese für jede Zellart in jeweils ganz bestimmter Richtung herausgebildeten Funktionschemismus. Aus dieser funktionellen Zellentgleisung leitet sich das eigentliche Agens des Wucherungsprozesses her: Das „Proliferationsferment“. Das, was den tumorbildenden Prozess in seinem Wesen charakterisiert, die selbständige Zellwucherung, ist also erst eine Folgeerscheinung in seinem Ursachenkomplex.

7. Es gibt **keine direkten Wachstumsreize** d. h. chemische Körper, die sich der Zelle von der Umgebung her bieten und bei ihrem molekularen Austausch mit dem Zellchemismus dessen Proliferationssphäre direkt „reizen“. Der Angriffspunkt solcher Stoffe ist immer der spezifische Funktionskern der Zelle, und erst aus dessen Irritierung entsteht der proliferativ wirkende Körper, das Proliferationsferment.