XXVIII.

Kritische Betrachtungen zur Geschwulstlehre.

Von

D. v. Hansemann.

Es ist heutzutage von Zeit zu Zeit notwendig, dass man die Ansichten über gewisse wissenschaftliche Fragen, zu denen man durch das Studium der Tatsachen gelangt ist, wiederholt, wenn man Wert darauf legt, dass sie nicht allmählich in einem ganz anderen Lichte erscheinen oder vollständig in Vergessenheit geraten. Leider kommen ja historisch-literarische Studien bei neueren Publikationen immer mehr und mehr aus der Mode, und manche Autoren glauben schon viel in dieser Beziehung geleistet zu haben, wenn sie die Literatur der letzten 5 oder 6 Jahre durchsehen. So ist es denn kein Wunder, wenn gelegentlich bereits ganz bekannte Dinge aufs neue publiziert werden. So haben erst neuerdings Schaper und Cohen im „Archiv für Entwicklungsmechanik“ (Bd. 19, S. 348) lange Untersuchungen über zellproliferatorische Wachstumscentren und deren Beziehung zur Regenerations- und Geschwulstbildung veröffentlicht, ohne zu wissen, dass die wesentlichsten Punkte ihrer Resultate in der pathologischen Anatomie längst bekannt waren. Freilich macht man auch hier wieder ganz besonders die Erfahrung, dass wohl von den pathologischen Anatomen mit Recht eine genaue Kenntnis der normalen anatomischen Literatur vorausgesetzt wird, dass aber die normalen Anatomen glauben, auf dasjenige, was auf pathologischem Gebiete sich abspielt, absolut keine Rücksicht nehmen zu brauchen. Auch Schiefferdecker habe ich erst vor kurzem vorhalten müssen, dass dasjenige, was er als Symbiose der Organe bezeichnet, längst durch mich und Andere unter dem Titel Altruismus bekannt wurde. Aber die Veränderungen, die gewisse Anschauungen allmählich auch durch häufiges Citieren erfahren, sind nicht unbedeutend, und so kommt man immer von Zeit zu Zeit in die Lage, sich mit der Richtigstellung solcher Citate befassen oder neue Äußerungen von Autoren bekämpfen zu müssen, die sich mit den aus Tatsachen hervorgegangenen

und wohl studierten Anschauungen in Widerspruch setzen. Das ist auch der unmittelbare Grund gewesen, der mich zu den nachfolgenden Aeusserungen veranlasst hat.

Ursprünglich allerdings gedachte ich nur anzuknüpfen an eine von Ribbert (auf den sich die obigen Bemerkungen über die Unkenntnis der Literatur natürlich nicht beziehen) kürzlich bei Cohen erschienene Broschüre, betitelt „Die Entstehung des Carcinoms“. Es haben sich aber inzwischen noch einige andere Dinge auf diesem Gebiete ereignet, die ich gleich mit hinzunehmen möchte, und schliesslich habe ich auch noch einige weitere Gedanken über die Carcinomgenese anzufügen.

Die Ribbert'sche Krebstheorie beruht bekanntlich auf zwei wesentlichen Punkten. Erstens nimmt er an, dass jedes Carcinom ohne Ausnahme sich immer nur von einer einzigen Stelle, gewissermassen von einer Zelle aus entwickelt, und zweitens nimmt er an, dass diese Zelle eine gewöhnliche Gewebszelle sei, die, durch irgend welche äusseren Gründe aus ihrem biologischen Zusammenhang mit den Nachbarzellen gelöst, in ein selbständiges Leben hineingedrängt wurde, und er bezeichnet diese Anschauung selbst als eine durch Modifikation aus der Cohnheim'schen Geschwulstlehre hervorgegangene.

Was den ersten Punkt betrifft, so ist es unzweifelhaft Ribbert's Verdienst, mit grösster Energie und durch genaueste Untersuchungen festgestellt zu haben, dass viele Carcinome von einem Punkt aus sich entwickeln und dass sie aus sich herauswachsen. Nun stellt Ribbert es immer so dar, als hätte man früher ganz allgemein angenommen, dass ein Carcinomknoten gar nicht aus sich herauswüchse, nur dadurch grösser würde, dass die Nachbarzellen ebenfalls krebsig würden, dass also das Wachstum gewissermassen ein appositionelles sei. Ich weiss nicht, ob diese Anschauung irgendwo in dieser Weise geherrscht hat. Ich selbst kann nur von mir sagen, dass ich einen solchen Modus des Wachsens niemals angenommen habe. Dass ein einmal von irgend einer Stelle aus entstandener Krebs aus sich selbst herauswachsen kann, daran habe ich niemals gezweifelt, aber ich habe stets die Anschauung vertreten und muss dieselbe auch jetzt noch aufrecht erhalten, dass es Krebse gibt, die nicht von einer Stelle aus sich entwickeln, sondern gleichzeitig oder successive, unabhängig von einander von mehreren Stellen, und ich glaube, das ist auch die Anschauung vieler anderer Autoren, und deswegen unterscheidet man unicentrische und pluricentrische Krebse. Nun war ich allerdings, wie wohl auch die meisten Anderen früher der Ansicht, dass bei weitem die Mehrzahl der Krebse pluricentrisch seien. Diese Anschauung freilich ist durch die Ribbert'schen und die Borrmann'schen Arbeiten, sowie später durch die Untersuchung von Petersen und Borst wesentlich modifiziert worden. Ich erkenne an, dass sehr viele, sogar die meisten der Krebse monocentrisch

entstehen, aber ich kann mich in keiner Weise dem exklusiven Standpunkt Ribbert's anschliessen, den er auch in seiner neuesten Abhandlung wieder vertritt, dass dies der ausschliessliche Modus sei, und ich glaube, Ribbert wird zugeben müssen, dass Untersuchungen, wie sie Rindfleisch erst soeben wieder angestellt hat und in den „Verhandlungen der phys.-med. Gesellschaft zu Würzburg“, Bd. 37, veröffentlicht hat, den tatsächlichen Vorgängen entsprechen. Aehnliche Fälle sind doch in der Tat gar nicht selten, und es müsste doch ein merkwürdiger Zufall sein, wenn Ribbert solche niemals zu Gesicht bekommen hätte.

Ich glaube in Wirklichkeit, dass die Ursache seiner Opposition noch einen anderen Grund hat, der ein mehr psychologischer ist. Die einmal erkannte und ihn selbst wahrscheinlich im Anfang überraschende Tatsache, dass Krebse monocentrisch entstehen können, hat einen solchen Eindruck auf ihn gemacht, dass er geneigt ist, alle Bilder, die er zu Gesicht bekommt, in seinem Sinne zu deuten. Denn daran muss man doch festhalten, weder er, noch Borrmann, noch Petersen oder Andere haben wirklich erwiesen, dass in allen Fällen eine Vereinigung sekundärer Knoten mit dem normalen Epithel stattfand und nicht ein neues Entstehen von Krebs an verschiedenen Stellen eingetreten ist. Manche Bilder der genannten Autoren stellen ja unzweifelhaft eine solche sekundäre Epithelvereinigung dar, so dass an der Richtigkeit dieser Deutung nicht gezweifelt werden kann, aber andere sind doch nichts weiter, als die neue Deutung längst bekannter Bilder, und ob diese Deutung richtig ist, ist noch sehr in Frage zu ziehen. Für manche Fälle sogar muss ich behaupten, was ich früher schon wiederholt getan habe, dass eine solche Deutung geradezu auszuschliessen ist. Ich habe noch vor kurzem einen sehr kleinen, zufällig bei einer Sektion gefundenen Magenkrebs von etwa 1 1/2 cm Durchmesser untersucht. In demselben konnte man deutlich sehen, dass die Wucherung der Drüsenschläuche gleichzeitig an verschiedenen Stellen die Muscularis mucosae durchbrach und auf der Wucherung in die Tiefe begriffen war. So klein dieser Krebs war, so zeigte er doch schon deutlich die pluricentrische Entwicklung. Von einer biologischen Isolierung einzelner Zellen war denn auch gar nicht die Rede, sondern die Zellen standen alle noch in vollem Zusammenhang mit den Drüsen des Fundus, und man konnte jede einzelne krebsige Drüsenwucherung isoliert von einander in die Tiefe verfolgen. In einem solchen Falle kann weder von einer Täuschung die Rede sein, noch davon, dass der Krebs etwa schon zu weit vorgeschritten sei, um die Frage zu beurteilen. Kleiner waren auch die von Ribbert untersuchten Krebse nicht. Schliesslich, so gross müssen sie doch auch schon gewesen sein, dass die Diagnose Krebs möglich war, denn sonst hätte ja die ganze Untersuchung keinen Zweck. Das ist überhaupt die Schwierigkeit bei der ganzen Behandlung dieser Frage, worauf

ich schon mehrfach hingewiesen habe, dass die wirklich ersten Anfänge des Krebses niemals untersucht werden können, und dass deswegen die Behauptung, dass ein Krebs sich von einer einzigen Zelle aus entwickelt, immer nur eine spekulative sein, aber niemals sich auf tatsächliche Beobachtung stützen kann.

Zunächst möchte ich auf einige Sätze in der Ribbert'schen Abhandlung eingehen, die mir besonders besprechenswert erscheinen, und wenn ich dieselben hier aus dem Zusammenhang herausnehme, möge man nicht glauben, dass ich das auch in meinem Gedankengang tue. Sie sollen bloss als Citate dienen für diejenigen Punkte, an die ich meine Betrachtungen anknüpfen möchte, und ich muss natürlich auch von dem Leser voraussetzen, dass er sich über die Ribbert'sche Arbeit orientiert und sich nicht allein auf die Kenntnis dieser kurzen Stellen beschränkt.

Auf Seite 5 sagt Ribbert: „Wie bei allen anderen Tumoren sind die Zellen des Carcinoms von den normalen Epithelien nicht wesentlich verschieden.“ Das „nicht wesentlich“ ist ja gerade seine Beurteilung. Ich meine, dass die Verschiedenheit, auch wenn sie noch so gering ist, eine wesentliche ist, indem sie gerade zum Zustandekommen des Carcinoms notwendig ist, und dass ohne diese Verschiedenheit sich niemals ein Carcinom entwickelt. Diese Abweichung der Krebszellen von ihrem Muttergewebe ist dasjenige, was ich mit dem Namen Anaplasie bezeichnet habe, und damit beschäftigt sich Ribbert noch an verschiedenen anderen Stellen. So sagt er z. B. Seite 30: „Es ist erstens nicht nachgewiesen, dass die Veränderungen der Zellen überhaupt in dem Sinne vorhanden sind, wie sie vorausgesetzt werden. Es ist lediglich eine Vermutung, dass die Epithelien durch die Anaplasie zu körperfremden Elementen würden und nicht nur eine einfache Entdifferenzierung erführen.“ In dieser Betrachtung hat Ribbert den Ausdruck „körperfremd“ eingeführt. Davon habe weder ich, noch irgend einer der anderen Autoren, die sich mir angeschlossen haben, in dem Begriffe der Anaplasie meines Wissens irgend etwas gesagt. Die Zellen bleiben durchaus integrierende Bestandteile des Körpers, darüber kann gar kein Zweifel sein. Ich möchte aber auch behaupten, dass die Bezeichnung „nicht nachgewiesen“ nicht mit den Tatsachen übereinstimmt. Denn in Wirklichkeit ist ja der Begriff der Anaplasie nicht durch Präokkupation entstanden, sondern er stellte nur eine kurze Bezeichnung dar für das, was man an den Krebszellen in morphologischer und physiologischer Beziehung wahrnimmt. Das ist, um das nochmals zu wiederholen, wie ich es vielfach an früheren Stellen ausgedrückt habe, erstens eine immer mehr zunehmende Entdifferenzierung und zweitens eine grössere selbständige Existenzfähigkeit, die die Zellen befähigen, überall im Körper zu existieren und zu wuchern auch an denjenigen Stellen, wo sie physiologisch nicht hingehören. Und das wird doch auch Ribbert, der selbst

so zahlreiche Transplantationsversuche gemacht hat, ohne weiteres anerkennen, dass sich in diesem Punkt die Krebszellen ganz wesentlich von allen Körperzellen unterscheiden, deren Transplantationsfähigkeit an andere Körperstellen eine sehr beschränkte ist, und immer ganz bestimmte Bedingungen voraussetzen.

Was nun Ribbert unter „einfacher Entdifferenzierung“ versteht, im Gegensatz zu meinem Begriff der Entdifferenzierung, müsste er genauer definieren. Eine Entdifferenzierung gibt er also offenbar zu, aber das soll nun eine ganz andere Entdifferenzierung sein, als diejenige, von der ich spreche. Dieser Unterschied ist mir nicht recht verständlich. Wenn Ribbert dann weiter schreibt: „Es bleibt eine blosse Vermutung ohne irgend welche Begründung, dass Epithelien, die anaplastisch geworden wären, durch Reize leichter als normale zum Eindringen in das Bindegewebe gebracht würden“, so dreht er damit gerade die Sache um. Ich habe diejenigen Zellen, die die Fähigkeit besitzen, in dieser Weise in die Tiefe des Körpers einzudringen, anaplastisch genannt. Es ist das eine Definition und ausserdem eines der morphologischen Kriterien, dass die Zellen anaplastisch geworden sind, es gehört also zum Begriff der Anaplasie. Wenige Zeilen weiter sagt Ribbert dann, dass meist angenommen würde, die fragliche Umwandlung der Zellen sei regressiver Natur, sei Degeneration, Entartung. Gerade an dieser Stelle citiert er mich nicht. Aber es könnte die Vorstellung entstehen, als ob ich die anaplastische Umwandlung der Zellen als einen degenerativen oder regressiven Prozess auffasste. Deswegen möchte ich ausdrücklich bemerken, dass das nicht der Fall ist, und dass ich in dieser Beziehung vollständig mit Ribbert übereinstimme. Man kann wohl von einer krebsigen Entartung des Organs im makroskopischen Sinne sprechen, aber den Prozess selbst als einen degenerativen anzufassen, halte ich allerdings auch für unmöglich.

Auf Seite 35 sagt Ribbert: „Die Zellen sollen unter der Einwirkung eines Reizes die normalen, ihnen erblich fest anhaftenden Eigenschaften aufgeben und dafür neue biologische, ihnen sonst fehlende Qualitäten gewinnen.“ In diesem Satze muss ich die Worte „neue“ und „fehlende“ beanstanden. Keineswegs treten solche wirklich neuen Eigenschaften an den Zellen hervor, sondern nur bis dahin latente werden in den Vordergrund gedrängt. Das ist doch gar nichts ungewöhnliches, dass so etwas geschieht, und durch zahlreiche Beispiele aus der vergleichenden Biologie zu belegen. Freilich passt ein Vergleich, wie ihn Ribbert mit einer Amöbe anstellt, in dieser Beziehung keineswegs. Aber wenn man zunächst ein ganzes Individuum in Betracht zieht, so können wir fast an jedem Menschen z. B. beobachten, dass er seine morphologischen und auch physiologischen erblichen Eigenschaften wiederholt im Laufe seiner Existenz wechselt, so dass vorher latente Eigenschaften in die Erscheinung treten können und latent

gewordene wieder hervortreten können. Es ist ja ganz bekannt, wie manche Kinder zuerst in auffälliger Weise Eigenschaften der Mutter haben und zwar so charakteristisch, dass die Gynäkologen bei engem Becken aus der Schädelform der Mutter auf die Schädelform des Kindes schliessen können. Oft schon nach wenigen Monaten kann sich die Schädelform vollständig geändert haben und nun ganz der des Vaters gleichen. Ebenso geht es mit den Farben der Augen, der Haare, der Form der Nase, des Mundes, und sehr vieler anderer Eigenschaften. Aus der vergleichenden Biologie liessen sich unzählige solche Beispiele anführen, und ich will in dieser Beziehung nur an das späte Auftreten mancher Eigenschaften bei alten Hennen erinnern, bei denen, nachdem sie aufgehört haben, fruchtbar zu sein, nach Art der Hähne lange Schwanzfedern und Sporen wachsen. Das sind auch nicht neue Eigenschaften, sondern nur latente, die hervortreten. Was nun die einzelnen Zellen betrifft, so machen auch diese die mannigfaltigsten Wandlungen in ihrer Form und ihrer Funktion durch. Sie nehmen Eigenschaften an, die vorher nicht an ihnen hervortreten, oder sie verlieren Eigenschaften, die später wieder hervortreten können. Ich erinnere an die Eizelle, die ursprünglich eine echte Epithelzelle ist und erst durch eine Reihe komplizierter Prozesse zur Befruchtung und zur Neubildung eines ganz neuen Individuums befähigt wird. Ich erinnere an die Endothelien der Leberkapillaren, die während der Embryonalzeit rote Blutkörperchen produzieren können, diese Fähigkeit aber unter Veränderung ihrer Form später verlieren, aber unter gewissen pathologischen Bedingungen wieder erlangen können. Auch da sind gewisse Reize im Spiel, und es ist deswegen gar nicht unverständlich, dass unter der Einwirkung chronischer Reize irgendwelcher Art in den Zellen Eigenschaften hervortreten können, die allerdings nicht, wie Ribbert sagt, sonst fehlende Qualitäten sind, sondern latente Qualitäten, die entweder durch eine Verstärkung der eigenen Potenz oder durch Vernichtung der sie verdeckenden Potenzen in die Erscheinung treten. Das erstere ist offenbar bei dem eben angeführten Beispiel der Endothelien in der Leber der Fall, das zweite bei der Entstehung der Carcinomzellen. Ich verweise dieserhalb auf meine „Studien über die Spezifität etc. der Zellen“. Das sind also nicht etwa spekulativ entstandene Anschauungen, sondern auf der Basis von tatsächlichen Beobachtungen wohl begründete Behauptungen, und ich muss deswegen durchaus widersprechen, wenn Ribbert dieselben auf Seite 36 als lediglich theoretisch konstruiert bezeichnet. Wenn er dann sofort weiter sagt: „Wie anders ist es da mit der Ableitung der Tumoren von ausgeschalteten Keimen“, so muss ich doch behaupten, dass, wenn ich auch für manche Fälle seiner Theorie der ausgeschalteten Keime durchaus nicht abhold bin, vor allen Dingen für diejenige längst auch vor Ribbert erkannte Geschwulstentwicklung aus embryonalen Verwerfungen, Ribbert

doch niemals wirklich beobachtet hat und keinen tatsächlichen Beweis dafür erbringen kann, dass aus einem durch einen entzündlichen Prozess abgespaltenen Keim eine Geschwulst tatsächlich entstanden ist. Die Möglichkeit mag man wohl zugeben, aber die tatsächliche Beobachtung fehlt.

Nun kommt aber wieder etwas Neues hinzu. Ribbert hat früher durchaus darauf bestanden, dass die Krebse sich nur aus solchen Zellen entwickelten, die durch vordringendes junges Bindegewebe aus dem Zusammenhang mit ihrer Matrix gelöst waren. Diesen Standpunkt gibt er jetzt auf, denn er erkennt an, dass die Zellen mit der Matrix im Zusammenhang bleiben und ohne Kontinuitätstrennung in die Tiefe wachsen können. Dass er seinen früheren Irrtum anerkennt, ist sehr bemerkenswert, aber es ist nun nicht mehr verständlich, wie er von einer losgelösten Zelle sprechen kann, die sich im Zusammenhang befindet. Auf die Wucherung jungen Bindegewebes aber legt Ribbert auch nach wie vor das grösste Gewicht, und er sagt sowohl auf Seite 41 wie 42 ff. in verschiedener Fassung, dass die entzündliche Umwandlung des Bindegewebes die notwendige Voraussetzung für die Carcinomentwicklung sei. Ich kann hier nicht umhin, Ribbert denselben Vorwurf der Einseitigkeit zu machen, wie vorher bei seinen Anschauungen über die monocentrische Krebsentwicklung. Gewiss ist es zutreffend und auch längst bekannt, dass sehr viele Krebse eine sehr ausgedehnte entzündliche Bindegewebswucherung in der Umgebung erkennen lassen. In manchen Fällen ist dieselbe sogar so auffällig und so massig, dass die eigentliche Krebswucherung dadurch so weit verdeckt werden kann, dass sie bei oberflächlicher Beobachtung gar nicht hervortritt. Aber man muss doch auf der anderen Seite festhalten, dass es Fälle gibt, bei denen diese entzündliche Bindegewebswucherung vollkommen fehlt oder so geringfügig ist, dass sie sicherlich nicht in Betracht kommen kann. Solche Fälle sind nicht bloss von mir, sondern auch von zahlreichen Anderen in Entgegnungen der Ribbert'schen Anschauung wiederholt mitgeteilt worden. Aber über diese Tatsache setzt sich Ribbert einfach hinweg. Er erwähnt sie gar nicht. Und ich glaube, dass, wenn Ribbert einmal selbst einen solchen Fall zur Untersuchung bekommt, er anerkennen wird, dass das möglich ist, d. h. also, dass eine schon sichere Krebsentwicklung bestehen kann, ohne dass eine entzündliche Umwandlung des Bindegewebes eingetreten ist.

Den Prozess der Krebsentwicklung durch die entzündliche Umwandlung des Bindegewebes vergleicht Ribbert auf Seite 43 mit der embryonalen Drüsenbildung. Das kann aber doch nur ein sehr äusserlicher Vergleich sein, denn die embryonale Drüsenbildung hat doch ihre ganz bestimmte gesetzmässige Grenze, während der Krebs sich doch gerade durch sein schrankenloses Weiterwuchern auszeichnet. Und das erklärt Ribbert auch nicht, selbst wenn er dann Seite 45 sagt: „Und schliesslich macht es“

(das in die zellige Binde-substanz einwuchernde Epithel) „nun auch nicht mehr Halt, wenn es an Stellen kommt, bis zu denen die primäre Bindegewebsveränderung nicht mehr reicht“. Das ist ja gerade der springende Punkt, und da lässt die Ribbert'sche Theorie vollständig im Stich. Dass Epithel in entzündlich verändertes Bindegewebe einwachsen kann, ist seit den klassischen Untersuchungen Friedländer's über die atypische Epithelwucherung auf's genaueste bekannt. Aber es ist auch weiter bekannt, dass aus einer solchen atypischen Epithelwucherung niemals ohne Weiteres ein Krebs entsteht, und daran ist auch durch die Deutung Ribbert's absolut nichts geändert. Nun kommt aber das Allermerkwürdigste. Auf Seite 46 gibt Ribbert selber zu, dass er ohne eine biologische Veränderung der Epithelien nicht auskommt, denn er sagt: „Der eine“ (nämlich der Umstand, der das carcinomatöse Tiefenwachstum begünstigt) „ist in bald mehr, bald weniger ausgesprochenen biologischen Veränderungen der Epithelien gegeben.“ Damit kommen wir, Ribbert und ich, bis auf einen Punkt vollständig zusammen. Ribbert nimmt zuerst einen Entzündungsprozess an und lässt die biologische Veränderung sekundär eintreten, wodurch dieselbe in seiner Darstellung etwas Nebensächliches gewinnt. Für mich und Andere stellt sie aber gerade die Hauptsache dar. Ich leugne gar nicht, dass die anaplastische Umwandlung der Zellen, die mir notwendig erscheint für die Krebsbildung, nach einer oder durch eine Entzündung entstehen kann. Davon gibt es ja genügende und allgemein bekannte Beispiele, wie z. B. die Entwicklung von Carcinom im Lupus. Aber niemals entsteht auch in solchen entzündlichen Veränderungen ein Carcinom, wenn diejenige Veränderung, die ich als anaplastisch bezeichnet habe, ausbleibt. Also die entzündliche Veränderung kann unter Umständen die erste Ursache sein und die Anaplasie folgen. Aber die Anaplasie ist dabei immer das Wesentliche, denn wenn dieselbe ausbleibt, dann entsteht eben kein Krebs und es bleibt bei einer entzündlichen Infiltration. Goebel hat mich unzweifelhaft missverstanden, wenn er (diese Zeitschrift, Bd. 3, S. 473, Anm.) meint, ich neige auch dazu, dass die Anaplasie erst sekundär durch die Krebsbildung entstehe. Er hat seine Meinung über mich aus Lubarsch-Ostertag's Ergebnissen gewonnen. Es wäre aber doch wohl besser gewesen, wenn er meine Anschauungen aus dem Original kennen gelernt hätte und nicht in der Lubarsch'schen Uebersetzung. Ich gehe aber weiter und behaupte, und das ist nicht Spekulation, sondern Tatsache, dass es Fälle gibt, in denen die entzündliche Infiltration fehlt und doch anaplastische Veränderungen aufgetreten sind, in denen also diese anaplastischen Veränderungen das Primäre darstellen. Dass davon auch sekundär eine entzündliche Infiltration hervorgerufen werden kann, unterliegt für mich gar keinem Zweifel und geschieht, soweit ich übersehe, regelmässig, wenn der Krebs an der Oberfläche ulceriert und sich äusseren

entzündlichen Einflüssen aussetzt. Hier muss also eine andere Ursache vorhanden sein, die die Anaplasie bewirkt. Anaplasie und Entzündung sind also nicht zwei Dinge, die notwendig miteinander verbunden sein müssen. Die entzündliche Veränderung des Bindegewebes kann unter gewissen Bedingungen, die wir noch nicht kennen, die anaplastischen Veränderungen herbeiführen. Sie braucht es aber nicht und sie ist nicht die einzige Ursache.

In der „Medizinischen Klinik“ in No. 17, 20 und 22 von 1905 ist eine Umfrage bei einigen Sachverständigen vorgenommen worden, die die Frage beantworten sollten, erstens: wie entstehen Krebszellen, zweitens: ist die Krebskrankheit eine infektiöse, drittens: welche Massnahmen sind zur Bekämpfung der Krebskrankheit zu empfehlen. Die Umfrage ist fast ausschliesslich von pathologischen Anatomen beantwortet worden und zwar im Wesentlichen in dem in letzter Zeit vielfach erörterten Sinne, den ich hier als bekannt voraussetzen darf und der auch in der in diesem Jahre stattgefundenen Diskussion der Berliner medizinischen Gesellschaft zum Ausdruck kam. Mit Ausnahme gewisser, für die Ursache des Krebses nebensächlicher Fragen befinden sich sämtliche pathologischen Anatomen in bemerkenswerter Uebereinstimmung, und das gilt ganz besonders von ihrer Auffassung gegenüber den Infektionstheorien. Nur zwei nicht pathologische Anatomen haben die Umfrage behandelt, nämlich Czerny in Heidelberg und zweitens E. F. Bashford, der Direktor des Krebsinstitutes in London. Es ist bekannt, dass Czerny ein Anhänger der Infektionstheorie ist, und auch in der vorliegenden, naturgemäss nur kurz gehaltenen Antwort auf die Frage sucht er dieselbe aufs neue zu verteidigen, ohne dass er etwas mehr Beweiskräftiges vorbrächte, als die Anhänger der Infektionstheorie überhaupt getan haben. Da nun die Frage in der Tat in letzter Zeit ausreichend diskutiert scheint, so dass kaum zu erwarten ist, dass durch einfache Fortsetzung der Diskussion etwas Massgebendes auf diesem Gebiete geleistet werden kann, so will ich hier nicht näher darauf eingehen und nur einen Satz Czerny's anführen, der folgendermassen lautet: „Dazu kommt noch, dass die celluläre Theorie des Krebses hoffnungslos ist für die Zukunft einer inneren Therapie und einer Prophylaxe des Krebses, während die parasitäre Theorie einen enormen heuristischen Wert besitzt. Das ist der wesentliche Grund, dass die meisten Aerzte und viele Pathologen an der parasitären Theorie fest halten.“ Zunächst möchte ich das letzte doch tatsächlich in Abrede stellen, im Gegenteil finde ich gerade unter den praktischen Aerzten nur sehr wenige Anhänger der parasitären Theorie, und wenn Czerny, wie er an anderer Stelle ausführt, einen besonderen Wert auf die statistischen Forschungen legt, so glaube ich, dass eine Statistik über die Meinungen der Aerzte dahin führen würde, zu zeigen, dass seine Anschauung über die Meinungen der Aerzte eine un-

richtige ist. Von Pathologen von Fach aber ist mir augenblicklich nicht ein einziger in der Erinnerung, der ein Anhänger der parasitären Theorie wäre. Was den ersten Satz Czerny's betrifft, so scheint mir doch wichtig zu sein, zu betonen, dass in der Wissenschaft ein heuristischer Wert einer Theorie eher schädlich als nützlich ist. Die Theorien sollen auf ihre Möglichkeit und Zulässigkeit geprüft werden an der Hand von Tatsachen, ganz unbekümmert darum, was die zu Tage tretende Wahrheit für eine Bedeutung für die Praxis, für die Therapie oder die Prophylaxe hat. Aus diesem Grunde habe ich mich persönlich auch der Nachprüfung der parasitären Theorien, die für mich keinerlei heuristische Bedeutung hat, in keiner Weise entzogen, sondern habe sie möglichst objektiv nachgeprüft, wobei ich allerdings stets zu einem anderen Resultat gekommen bin, als die bisherigen Anhänger der parasitären Theorie. Dass die celluläre Theorie hoffnungslos sein soll für die innere Therapie und für die Prophylaxe, kann ich nicht einmal anerkennen. Die moderne Therapie befindet sich nur leider allen nicht parasitären Krankheiten gegenüber in einem sehr unfruchtbaren und, wie ich glaube, auch unberechtigten Stadium des Nihilismus, der nicht zum geringsten zurückzuführen ist auf eine immer mehr um sich greifende Unkenntnis der Pharmakologie. Ich habe das schon an anderer Stelle einmal auseinander gesetzt (Zeitschr. f. ärztliche Fortbildung. 1904. No. 11).

Es wäre tatsächlich Sache der klinischen Pathologen, Mittel zu suchen, die den Krebs unabhängig von chirurgischen Eingriffen günstig zu beeinflussen imstande sind, und in der Tat hat man sich nach dieser Richtung hin auch schon manche Mühe gegeben. Speziell haben die Anhänger der Infektionstheorie Versuche angestellt, um irgend ein günstig wirkendes Serum gegen den Krebs zu finden. Die Erfolge aber waren sehr wenig ermutigend und mussten es auch notwendig sein nach der Lage der Sache. Dagegen kennen wir eine Anzahl Mittel, die gewisse bösartige Geschwülste zweifellos in günstigem Sinne beeinflussen. Von Heilungen kann da natürlich nicht die Rede sein, aber die günstige Beeinflussung ist doch ganz augenfällig bei manchen Krebsen durch Arsenik und durch Röntgen- und Radiumbehandlung. Mit keinem anderen Mittel ist bisher eine so weitgehende günstige Beeinflussung erzielt worden, aber es ist ausdrücklich dabei zu betonen, dass diese Methoden keineswegs auf etwa vorhandene Parasiten einwirken, sondern ausschliesslich auf die Zellen und Gewebe. Deswegen möchte ich glauben, dass der citierte Ausspruch Czerny's einstweilen auch in dieser Richtung nicht seine Bestätigung findet, und ich würde es sehr wohl für möglich halten, dass, wenn es überhaupt einmal gelingt, die bösartigen Geschwülste durch innere Mittel zu heilen, das dann solche sein können, deren Wirkung sich mit den cellulären Theorien der Krebse sehr wohl verträgt.

Mit wenigen Worten muss ich dann noch auf die eben zitierte Mitteilung Bashford's eingehen. Dieser erwähnt die vielfach bekannten Mäusegeschwülste, die besonders ausführlich von Jensen auf ihre Transplantationsfähigkeit untersucht worden sind und von ihm nach den verschiedensten Laboratorien verschickt wurden. Bashford sagt darüber: „Experimentell fortgepflanzte Carcinome infiltrieren und erzeugen ausgedehnte Metastasen ebenso wie sporadische Geschwülste“ und dazu schreibt er in einer Bemerkung: „Die von v. Hansemann auf Grund unzureichenden Materials aufgestellte Behauptung, das Jensen's Geschwulst ein Endotheliom, aber kein Carcinom sei, fällt daher zu Boden.“ Ich muss aufrichtig bekennen, dass mir diese Schlussfolgerung absolut unverständlich ist. Weil die Geschwulst ausgedehnte Metastasen macht, soll sie nach Bashford's Ansicht ein Carcinom sein? denn anders kann ich es nicht verstehen. Es ist in der Tat nur anzunehmen, dass Bashford nicht weiss, dass zahlreiche endotheliale Geschwülste Metastasen machen und dadurch ihre Bösartigkeit dokumentieren. Weiter will ich aber bemerken, dass ich garnicht der Erfinder der Ansicht bin, dass die Jensen'schen Tumoren Endotheliome sind. Diese Geschwulstart war nämlich, lange bevor sich Jensen, Bashford und Andere damit beschäftigten, bereits sehr gut bekannt und speziell in Form einer Epidemie von Eberth und Spude in „Virchow's Archiv“ (Bd. 153. S. 60. 1898) beschrieben und meiner Ansicht nach vollkommen richtig als endotheliale Geschwulst gedeutet worden. Auch kann ich nicht zugeben, dass ich auf Grund unzureichenden Materials eine Behauptung aufgestellt hätte, denn auch ich habe, lange bevor sich Jensen mit diesen Tumoren beschäftigte, solche Geschwülste wiederholt eingehend histologisch untersucht. Ausserdem aber haben mir auch Präparate von Jensen, Stücke aus seinen Originaltumoren zur Verfügung gestanden und solche, die durch weitere Transplantation hier in Berlin erzeugt worden sind, welch' letztere ich Herrn Leonor Michaelis verdanke. Die Gründe, weswegen ich die Geschwulst für eine endotheliale halte, kann allerdings Herr Bashford nur dann verstehen, wenn er Gelegenheit gehabt hat, eine solche Geschwulst, die spontan bei Mäusen entstanden ist, zu untersuchen. Bei den transplantierten Geschwülsten, wie sie jetzt als Ableger der Jensen'schen Tumoren in den verschiedensten Laboratorien existieren, ist der Hauptgrund für die endotheliale Natur nicht auffällig. Ich habe aber reichlich ein Dutzend solcher Geschwülste, die spontan entstanden waren, sowohl bei weissen Mäusen als auch bei grauen untersucht, und alle diese Geschwülste hatten das Gemeinsame, dass sie weder mit der äusseren Haut noch mit irgend einem inneren Organ zusammenhingen, so dass sich die äussere Haut mit Leichtigkeit davon abziehen liess und wiederum sich die Geschwülste von ihrer Unterlage leicht ablösten. Sie mussten also notwendigerweise in dem sub-

kutanen Gewebe entstanden sein und hatten mit Sicherheit auch keinerlei Beziehungen zu irgend welchen drüsigen Einrichtungen der Haut. Das ist der eine und wesentlichste Grund. Der zweite ergibt sich aus der histologischen Betrachtung, worauf ich aber nicht nötig habe, näher einzugehen, weil diese Frage von Eberth und Spude meiner Ansicht nach erschöpfend und zutreffend behandelt ist. Die Meinung Bashford's, dass ich auf Grund unzulänglichen Materials geurteilt habe, ist also als vollständig unzutreffend energisch zurückzuweisen. Sonderbarerweise hat auch Baesluck (Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 957) dieselben Tumoren lediglich aus dem Grunde, dass sie infiltrierend wachsen und Metastasen machen können, als Carcinome bezeichnet. Man müsste doch wenigstens verlangen können, dass die Herren, die sich an der ohnehin schon so schwierigen Diskussion beteiligen, sich über die Grundlagen der Onkologie unterrichten, damit man nicht genötigt ist, auch in dieser Richtung Korrekturen vornehmen zu müssen.

Noch in einer zweiten Anmerkung beschäftigt sich Bashford mit mir und zwar im Anschluss an eine bereits seit längerer Zeit bestehende Diskussion zwischen uns. Vor einiger Zeit hatten die Herren Farmer, Moore und Walker die Beobachtung gemacht, dass gewisse pathologische Kernteilungsfiguren, die übrigens früher schon bekannt waren, der heterotypen Mitose in den Generationsorganen vieler Tiere ähnlich sehen, und sie hatten dabei angeführt, dass dabei auch eine Reduktion der Chromosomenzahl eintrete und zwar annähernd auf die Hälfte. Abgesehen von der ganzen Angelegenheit, die ich in Zweifel gezogen habe, hatte ich auch den Ausdruck „annähernd auf die Hälfte“ gerügt, und da inzwischen Herr Bashford sich der Entdeckung besagter Herren angeschlossen hatte, so hatte ich den Ausdruck „annähernd auf die Hälfte“ auch auf ihn zurückgeführt, was freilich ein Irrtum meinerseits war, wie ich gern anerkennen will, denn Herr Bashford hat stets die Ansicht vertreten, dass die Reduktion der Chromosomen genau auf die Hälfte erfolgt. Da Herrn Bashford an der Richtigstellung dieses Irrtums sehr gelegen zu sein scheint, so bin ich gern bereit, das hier offen einzugestehen. Aber darauf kommt es hier doch eigentlich gar nicht an, sondern was ich hier nochmals wiederholen muss, ist das, dass die pathologischen Kernteilungsfiguren in bösartigen Geschwülsten allerdings zuweilen den heterotypen Mitosen gleichen können, aber dass es sich doch hier nicht um dieselbe Bedeutung handelt, wie bei den Teilungen in den Generationsorganen. Es handelt sich hier vielmehr um eine rein äusserliche Aehnlichkeit. Ich gebe auch zu, dass gelegentlich die Reduktion der Chromosomen auf die Hälfte erfolgen kann, aber das ist ein Zufall, denn diese Reduktion, die in bösartigen Geschwülsten gar nicht selten auftritt, wie ich vor langen Jahren schon ausführlich beschrieben habe, lange vor den englischen Autoren, ist eine rein willkür-

liche, und deswegen kann sie auch einmal die Hälfte sein. Häufig ist sie eine viel stärkere, manchmal eine geringere als die Hälfte. Die ausführliche Begründung dieser Behauptungen kann ich hier nicht wiederholen und verweise deshalb auf meine Mitteilungen älteren Datums, die sich zusammengefasst finden in meinen „Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen“ und auf zwei neuerdings im biologischen Centralblatt (Bd. 24. No. 5, und Bd. 25. No. 5) erschienene Abhandlungen. Ich kann aber Herrn Bashford auch nicht recht geben, wenn er sagt, dass man die somatische Chromosomenzahl der Warmblüter mit Leichtigkeit zählen könnte. Das geht schon daraus hervor, dass unter den besten Untersuchern dieser Frage, die sich besonders auch unter den Normalhistologen und -zoologen befinden, noch keineswegs eine Einigkeit besteht, wie viele Chromosomen die verschiedenen Warmblüter und speziell der Mensch besitzen. Bei Mäusen ist das in der Tat nicht leichter zu sehen, als beim Menschen.

Am Schlusse meines diesjährigen Vortrages in der medizinischen Gesellschaft habe ich ganz kurz auseinandergesetzt, wie ich mir vorstelle, dass bösartige Geschwülste sich entwickeln, und darauf möchte ich etwas ausführlicher eingehen.

Es schien mir dort zunächst notwendig, ganz allgemein noch einmal darauf hinzuweisen, dass jede Erkrankung das Resultat einer Wechselwirkung zwischen äusseren Reizen und Lebensvorgängen des Körpers ist. Wenn das schon bei Infektionskrankheiten der Fall ist, bei denen das freilich vielfach in Vergessenheit geraten war und erst neuerdings wieder in den Vordergrund der Betrachtung gestellt wurde, so ist diese biologische Grundlage für die Entstehung der Geschwülste ganz besonders zu betonen. Denn in Wirklichkeit gibt es Geschwülste, bei denen ein äusserer Reiz so geringfügig ist, dass er gar nicht in die Erscheinung tritt, so dass in solchen Fällen ein so labiles Gleichgewicht der Körperzellen vorausgesetzt werden muss, dass die geringste Einwirkung genügt, um dieses Gleichgewicht zu stören und eine Geschwulstbildung auszulösen. Es wurde dann weiter betont, dass von diesen, ohne bemerkbare Reize sich entwickelnden Geschwülsten alle graduellen Uebergänge bestehen bis zu denjenigen, die offenbar erst durch langdauernde und immer wiederkehrende Reize sich entwickeln, ja dass es Menschen gibt, die selbst die dauerndsten Reize bis in ihr höchstes Lebensalter ertragen, ohne dass ihre Gewebe mit einer Geschwulstbildung darauf reagieren. Man ersieht daraus, dass die Disposition der Gewebe bei der Geschwulstbildung noch eine grössere Rolle spielt, als bei vielen anderen Krankheiten, speziell bei den Infektionskrankheiten. Diese Grundlagen für die Betrachtung der Geschwulstentstehung sind unschwer durch Beispiele zu belegen, und besonders wurde als Beispiel für bösartige Geschwülste das Xeroderma pigmentosum hervor-

gehoben, das unter der Einwirkung der gewöhnlichen Lichtbestrahlung bei familiärer Disposition zustande kommt, einem Reiz, der von den meisten Menschen ohne irgend eine wesentliche pathologische Reaktion ertragen wird. Daran schliessen sich dann diejenigen Fälle an, die zeigen, dass gewisse ungewöhnliche Reize, die bei den meisten Menschen eine Geschwulstentwicklung nicht mit sich bringen, bei einzelnen eine solche erzeugen können. Dahin gehören die Russ-, Paraffin- und Teerkrebse, sowie die Krebse, die neuerdings unter der Einwirkung von Röntgenstrahlen entstanden sind. Die letzteren sind von besonderem Interesse, da hier vielleicht zum ersten Male gewissermassen auf experimentellem Wege, wenn auch natürlich nicht mit Absicht, Krebse erzeugt wurden. Sie bilden eine wesentliche Stütze für die Theorie der mechanischen (im weitesten Sinne des Wortes) Ursache der Carcinome. Die Beispiele, die für die Einwirkung mechanischer Reize auf die Entwicklung der Carcinome sprechen, sind so zahlreich und so oft besprochen worden, auch in den meisten Lehrbüchern angeführt, dass es nicht notwendig ist, hier darauf weiter einzugehen.

Nun scheint mir in allen den Fällen von Geschwulstbildungen, und zwar nicht bloss der bösartigen Geschwülste, sondern auch ganz besonders der gutartigen eine sehr weitgehende Aehnlichkeit zu bestehen zwischen der Knospenbildung bei Tieren und bei vielen Pflanzen, und diese hängt wiederum zusammen in ganz ausgezeichneter Weise mit der Regenerationsfähigkeit. In dieser Beziehung berühren sich meine Anschauungen mit denen mehrfach von O. Israel auseinandergesetzten, die wiederum anknüpfen an bereits früher von mir selber geäusserte Vorstellungen.

Wirkliche Knospenbildung kommt nur bei solchen Pflanzen und Tieren zustande, die aus jedem Teil ihres Körpers ein neues Individuum bilden können, bei denen also jede Zelle noch sämtliche Bestandteile des gesamten Körpers potentia enthält. Ich erinnere hier daran, dass bei vielen Pflanzen es genügt, eine kleine Verletzung zu erzeugen, um an dieser Stelle ein neues Individuum entstehen zu lassen. Solche Verletzungen werden z. B. bei manchen Kohlarten künstlich herbeigeführt, um die Zahl der jungen, fruchttragenden Sprossen zu vermehren. Bekannt ist auch der Versuch Beyrink's, aus den Gallen der *Cecidomya* bei der *Poa nemoralis* an Stellen Wurzeln zu entwickeln, wo dies sonst nicht geschieht, sowie aus den Gallen von *Salix purpurea* Wurzeln hervorgehen zu lassen, die mit den jungen Wurzeln derselben Weidenart vollkommen übereinstimmen. Diese Erfahrung machen sich ja die Gärtner ganz allgemein zu Nutze, indem sie die blühenden Sträucher in richtiger Weise beschneiden und sie dadurch zu einer stärkeren Blüte veranlassen. Bei niederen Tieren sind Knospungsversuche besonders an den Wasserpolyphen angestellt worden, und es hat sich herausgestellt, dass man diese Knospung künstlich durch Einkerbungen erzeugen kann. Auch von der Ernährung ist sie abhängig, so dass man

willkürlich bei den Hydroidpolypen geschlechtliche und ungeschlechtliche Vermehrung darstellen kann. Die Zellen, aus denen die Knospen wachsen, sind Ektodermzellen. Sie enthalten alle Bestandteile des ganzen Körpers. Dieselben sind durch die Differenzierung zu einer Ektodermzelle in den Hintergrund gedrängt und treten nun, durch eine Verletzung hervorgerufen, wieder in die Erscheinung.

Aber diese Knospenbildung ist bei höheren Tieren, die eine geringere Regenerationsfähigkeit besitzen, nicht mehr vorhanden, denn die erblichen Zelleigenschaften, die zur Regeneration eines ganz neuen Tieres notwendig sind, sind hier in den somatischen Zellen immer mehr in den Hintergrund gedrängt, und man kann nun graduell verfolgen, wie bei einzelnen Tieren noch eine ziemlich weitgehende Regeneration ganzer Organteile möglich ist, während bei anderen dieselbe fehlt. Versuche über die Regenerationsfähigkeit sind ja zu allen Zeiten und besonders seit den bekannten Arbeiten Spallanzani's vielfach angestellt und bis in die neueste Zeit hinein mit modernen Hilfsmitteln studiert worden. Es ist ja bekannt, dass sogar gewisse Wirbeltiere noch eine sehr weitgehende Regenerationsfähigkeit besitzen, und dass z. B. die Tritonen ganze Extremitäten sowie die Linse des Auges zu regenerieren imstande sind. Die Eidechsen ersetzen ohne Schwierigkeit den abgebrochenen Schwanz, und es ist hierin geradezu ein durch allmähliche Anpassung gewonnenes Schutzmittel gegen äussere Einwirkungen gesehen worden, indem die Eidechsen gewöhnlich von ihren Feinden am Schwanz erfasst werden und dieser nun so leicht abbricht, dass das Tier ohne weiteres seine Freiheit dadurch wieder erlangt. Ja, es ist bekannt, dass zuweilen an der Stelle des abgebrochenen Schwanzes ein solcher mit doppeltem Ende entsteht. Gleiche Regenerationserscheinungen sind von den Arthropoden bekannt. Auch hier kommt es zuweilen nach Verlust eines Extremitätenendes zu einer Verdoppelung. Ein ausgezeichnete Fall dieser Art wurde von Stahr beschrieben, und eine Berliner Firma stellte vor einigen Jahren auf der Fischereiausstellung eine ganze Reihe solcher Präparate vor, bei denen die abgebrochenen Scheeren der Krebse bei der Regeneration verdoppelt waren. Je weiter ein Tier phylogenetisch differenziert ist, um so weniger ist eine Regeneration möglich, und ich glaube, man ist wohl berechtigt, diesen Satz auch umzudrehen und zu sagen, je weniger eine Regeneration bei einem Tiere möglich ist, um so höher ist dasselbe differenziert. Daraus darf man z. B. schliessen, dass Krokodile viel höher differenzierte sind als die Eidechsen, denn bei ihnen ist die Regeneration auf die notwendige Heilung der Wunden beschränkt und nicht mehr imstande, ganze verlorene Körperteile wieder zu ersetzen. Eine solche geringe Regenerationsfähigkeit besitzen auch sämtliche Säugetiere, die Vögel und auch die Fische. Bemerkenswerter Weise sind nun

gerade Geschwülste bisher ausschliesslich bei solchen Tieren mit sehr geringer Regenerationsfähigkeit beobachtet worden, d. h. bei solchen Tieren, die nur imstande sind, Gewebsarten zu ersetzen, aber nicht Organe oder Körperteile¹⁾. Das erklärt sich für mich dadurch, dass derselbe Reiz, der bei höheren Tieren eine Geschwulst erzeugt, bei niederen, solchen mit weitgehender Regenerationsfähigkeit, die Neubildung eines Organs, eines Körperteils oder eines ganz neuen Individuums hervorrufen würde. Dasselbe geschieht, wenn beim Menschen eine Zelle von geringer Differenzierung vom Wucherungsreiz getroffen wird. Es entsteht ein Teratom. Um diesen Gedanken ganz verständlich zu machen, erwähne ich noch Folgendes.

Aus den zahlreichen Untersuchungen der Regeneration und der Knospung geht nun unzweifelhaft hervor, dass zwischen diesen beiden Vorgängen kein prinzipieller, sondern nur ein gradueller Unterschied besteht. Wir sehen häufig bei Tieren mit geringer Regenerationsfähigkeit, dass die durch irgend einen äusseren Reiz veranlasste Zellwucherung über das Mass des Notwendigen hinausgeht und so einen sogenannten Callus bildet. Ein Callus unterscheidet sich nun aber von einer echten Geschwulst dadurch, dass er zu einem physiologischen Abschluss kommt, während eine echte Geschwulst dauernd weiter wächst und nur gewisse Perioden des Stillstandes aufweist. In dieser Beziehung stimmen die gutartigen Geschwülste mit den bösartigen vollständig überein, die Differenzen zwischen beiden liegen auf einem anderen Gebiete. Aber man darf auch nicht die Vorstellung haben, dass eine Geschwulst lediglich eine luxurierende Regeneration ist. Das war wohl dasjenige, was Weigert meinte, indem er die Geschwulstbildung zurückführte auf vorangegangene Defekte im Gewebe. Der Reiz, der hier das Wachstum unterhält, ist zweifellos als ein permanenter oder intermittierender aufzufassen, und man hat weiter nur zu unterscheiden, ob dieser Reiz eine normale Körperzelle trifft oder eine durch embryonale Verwerfung verlagerte Körperzelle oder endlich eine durch verschiedene Einwirkungen in ihren physiologischen Eigenschaften umgewandelte Körperzelle. Nur in den beiden letzten Fällen kommt es zur Geschwulstbildung. Geschwulstbildung ist Zellwucherung oder Regeneration mit Hervortreten vorher latenter Eigenschaften der Zellen. So viel scheint aus den zahlreichen Beobachtungen der menschlichen Pathologie hervorzugehen, dass embryonal verworfene Zellen viel leichter auf solche Reize mit

1) Man könnte im Zweifel sein, ob die Beobachtung Pick's über eine bösartige Geschwulst bei dem japanischen Riesensalamander hier nicht eine Ausnahme darstellt. Es würde das in der Tat der Fall sein, wenn nachgewiesen wäre, dass dieses Tier zu einer Regeneration ähnlich den verwandten Tritonen fähig wäre. Ich weiss nicht, ob bisher Versuche in dieser Richtung angestellt wurden.

Wucherungen und Geschwulstbildungen reagieren, als normale Körperzellen, und es ist sehr wahrscheinlich, dass ausser den gewöhnlichen auf embryonaler Basis entstandenen Geschwülsten, wie z. B. den Teratomen, den Hypernephromen u. s. w. auch viele andere, wie z. B. die Lipome, die Myome, manche Formen der circumskripten Schilddrüsen- und Nebennierenstrumen u. s. w. auf embryonale Verwerfungen zurückzuführen sind, letztere besonders auf embryonale Inklusionen gleichartigen Gewebes durch Gleichartiges. Das ist ja eine Anschauung, die vielfach und auch von Ribbert vertreten wurde. Gerade diese embryonalen Verwerfungen zeigen nun in schönster Weise die Ähnlichkeit mit den Knospungsvorgängen, denn dort wo die Zellen noch genügend vielseitiges aktives Material enthalten, sind sie im Stande, so komplizierte Geschwülste zu entwickeln, dass sie gleichsam die Reproduktion des gesamten Körpers darstellen. Das ist ja dasjenige, was Wilms veranlasste, eine Anzahl der Teratome als Embryome zu bezeichnen. Andere, die aus Zellen hervorgehen, die bereits stark differenziert sind, sind natürlich nicht im Stande, so komplizierte Geschwülste zu entwickeln, und wenn die Zellen bereits den äussersten Grad der Differenzierung erreicht haben, so können aus ihnen nur Geschwülste hervorgehen, deren Parenchym einen einzigen Zellcharakter dokumentiert. Daher kommt es, dass bei Menschen aus der Epidermis nur epidermoidale Geschwülste, aus dem Bindegewebe nur bindegewebige, aus der Muskulatur nur muskuläre Geschwülste hervorgehen können u. s. w. Sie stehen also in dieser Beziehung am Ende derjenigen Reihe von Erscheinungen, die beginnt mit der Knospung bei niederen Tieren unter Bildung ganz neuer Individuen und die sich fortsetzt in der Regeneration komplizierter Organe und Körperteile und schliesslich überführt zu der Regeneration einzelner Gewebe. Diese Reihe kann man nun beim Menschen selber und bei den höheren Tieren noch weiter fortsetzen und wird dann finden, dass die am meisten differenzierten Zellen, die am wenigsten regenerationsfähigen sind, auch am seltensten Veranlassung geben zu Geschwulstbildungen. So ist die Regenerationsfähigkeit der quer gestreiften Muskulatur und der Ganglienzellen eine minimale. Geschwülste aus diesen Zellarten gehören zu den äussersten Seltenheiten, ja es ist zweifelhaft, ob es Rbdomyome gibt, die nicht auf angeborener Basis zu Stande kommen, also nicht den Teratomen angehören. Dagegen zeigen diejenigen Gewebsarten, die die ausgiebigste Regenerationsfähigkeit besitzen, wie z. B. die Epidermis, die Binde-substanzen, die Leberzellen, auch überaus häufig Geschwulstbildungen. Auch hier lassen sich wieder ziemlich feine Differenzen feststellen, wie z. B. zwischen den Leber- und den Nierenzellen. Die ersteren sind, wie das zuerst Ponfick gezeigt hat und nach ihm viele andere, ausserordentlich regenerationsfähig, und entsprechend dieser Eigenschaft sind Adenome der Leber durchaus

häufige Geschwülste. Die Nierenzellen dagegen zeigen eine Regenerationsfähigkeit nur in geringem Masse und nur kleine Defekte können durch Wucherung derselben geschlossen werden. Geschwülste, die aus den Nierenepithelien selbst hervorgehen, sind dementsprechend auch viel seltenere Erscheinungen (echte Adenome, epitheliale Carcinome der Niere).

Um aber nun die bösartigen Geschwülste zu erklären, kommt noch etwas weiteres hinzu. Die einfache reaktive Wucherung nach eingetretenen Defekten oder im Anschluss an gewöhnliche Entzündungen genügt nicht, um eine solche bösartige Geschwulstbildung herbeizuführen, und das ist dasjenige, worin die Hauptdifferenz zwischen den Anschauungen Ribbert's einerseits und mir sowie vielen Anderen andererseits beruht. Es muss eine prinzipielle Umwandlung des Zellcharakters vor sich gehen, um eine bösartige Geschwulstbildung zu erzeugen. Die Zelle muss anaplastisch werden. Nun ist mir mehrfach entgegengehalten worden, dass dieser Zustand der Anaplasie nicht die Wucherungsfähigkeit der Zellen erklärt. Sicherlich erklärt diese Zellveränderung nicht die Ursache der Wucherung, sondern es bedarf also solcher immer noch eines besonderen äusseren Reizes. Aber dass anaplastische Zellen im Sinne von weniger differenzierten wucherungsfähiger sind als stärker differenzierte, geht aus den Betrachtungen hervor, die ich in meinen früheren Untersuchungen über diesen Gegenstand angestellt habe, und die ich hier kurz wiederholt habe. Mir scheint also, dass zwischen Anaplasie und Wucherungsfähigkeit durchaus eine Kongruenz besteht. Die Wucherungsfähigkeit involviert aber noch nicht die Notwendigkeit einer Wucherung. Diese wird vielmehr erst hervorgebracht durch den äusseren Reiz, und nach allem was die Erfahrung lehrt, ist dazu ein chronischer Reiz mehr geeignet als ein akuter, einmal einwirken-der. Und so erscheint mir die Reihe der Betrachtungen vollkommen geschlossen zu sein in dem Zusammenhang der Entstehung der Geschwülste mit den Tatsachen der Regeneration und der Anaplasie.

Es hat für mich keine Schwierigkeiten, in dieser Art die Dinge zu betrachten, die verschiedenartigsten Geschwulsttheorien zu vereinigen. Auch die Ribbert'schen Anschauungen passen vollkommen hinein, wenn man nur anerkennt, dass zu den Vorgängen, die Ribbert beschreibt, noch die biologische Aenderung der Zellen hinzutritt, wozu ja Ribbert selbst jetzt neigt. Die Entstehung der Geschwülste durch mechanische Ursachen, durch chronische Entzündungen, auf der Basis alter Syphilis und tuberkulöser Veränderungen, die Entstehung der Blasenkrebs durch die Bilharzia, die Entstehung gewisser Krebse auf der Basis einer ausgesprochenen individuellen, unter Umständen sogar erblichen Disposition, lassen sich hier leicht einordnen. Ja selbst parasitäre Anschauungen können hier zur Geltung kommen, allerdings wohl kaum in dem Sinne eines spezifischen

Parasiten, sondern in dem gleichen Sinne wie auch die Tuberkelbazillen, der Syphiliserreger, die Bilharzia in letzter Instanz die Veranlassung geben können, dass sich im weiteren Verlauf der Krankheit bösartige Geschwülste entwickeln. Auch die Frage der Trennung gutartiger und bösartiger Geschwülste, die, wie schon Virchow hervorgehoben hat, kein biologisches Postulat ist, sondern lediglich ein praktisches, gestattet dadurch eine viel schärfere Antwort, indem dadurch gezeigt wird, dass in Wirklichkeit eine scharfe Grenze zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten nicht existiert, ebenso wenig wie zwischen echten Geschwülsten und entzündlichen Neubildungen.