

(Aus der Medizinischen Klinik und Nervenklinik Tübingen
[Vorstand Professor Dr. Otfried Müller].)

Über Genese und Wesen des Krebses.

Von
Privatdozent Dr. E. Weiß.
Assistenzarzt der Klinik.

(Eingegangen am 10. Januar 1919.)

Allen scharfsinnigen und mühevollen Untersuchungen zum Trotz ist die Frage nach der Entstehung des Krebses auch heute noch ungelöst. Eine Überfülle von Literatur, welche z. B. in den Jahren von 1892—97 nicht weniger als 3000 Bücher und Artikel über Krebsbildung hervorbrachte (Phelps), gestaltete das Problem immer schwieriger anstatt Klarheit zu schaffen. Allen Bemühungen spottend, fordert der Krebs seine Opfer sogar in vermehrter Zahl gegenüber früheren Jahren. Eine Statistik von George Meyer läßt die Zunahme der Krebsmortalität in Europa deutlich erkennen. Von 100000 Einwohnern starben an Krebs:

Deutsches Reich	1893	59	1903	73
Großbritannien	1883	53	1903	85
Italien	1888	42	1903	54
Niederlande	1883	50	1903	99
Norwegen	1883	50	1903	93
Österreich	1883	44	1902	74
Schweiz	1883	102	1903	131
Ungarn	1898	29	1903	39

Wenn auch jede Statistik mit Kritik und Vorsicht behandelt sein will, und wenn man sich wohl bewußt ist, daß die Steigerung teilweise mit der exakteren Diagnosenstellung und mit der durchschnittlichen Erhöhung des Lebensalters zusammenhängt, so kann doch kein Zweifel darüber bestehen, „daß eine absolute Zunahme der Zahl der Krebsfälle für alle Menschenrassen und auch für alle Wirbeltiere stattfindet“ (Bashford).

Angesichts dieser Tatsache ist es verständlich, wenn der Wunsch nach fortschreitender Erkenntnis immer wieder neue Wege der Forschung einschlagen und das bisher Erreichte rückblickend und sichtlich festhalten läßt.

Die bisherigen Theorien über Genese und Ätiologie des Krebses waren hauptsächlich nach formalen Gesichtspunkten aufgestellt. Die Cohnheim-Ribbertsche Theorie mit ihrer Ableitung von entwicklungs-geschichtlichen Irrungen resp. extrauteriner Zellausschaltung, wie auch die Irritationstheorie gehören hierher. Sie haben in den letzten Dezennien erneute Bearbeiter gefunden. Zieht man das Fazit, so erhält man immer mehr den Eindruck, daß am ehesten noch eine Kombination mehrerer Theorien dem heutigen Vorstellungsvermögen über die Krebsgenese entspricht. Ribbert selbst bringt seine Theorie mit den heutigen Anschauungen in Einklang, Wyss und Ernst treten für ihn ein, Williams nimmt zur Ribbertschen Theorie noch erworbene und entzündliche ätiologische Momente hinzu, Schlater verbindet mit dem embryologischen Moment die Irritationstheorie. Orth bekennt sich auch zu ihr, indem er zur Krebsbildung neben gewissem Alter vorgängige Veränderungen am örtlichen Epithel für nötig erachtet. Weitere Verteidiger der Reiztheorie erstehen in Loeb, Legrand und Rehn.

Einen entschiedenen Fortschritt bedeutet das neuerdings immer deutlicher hervortretende Bestreben, durch Trennung von formaler und kausaler Ätiologie eine präzisere Fragestellung zu gewinnen. Immer mehr verschiebt sich dabei die Frage vom „Wie“ nach dem „Warum“. Man anerkennt die Mitwirkung der in den eben genannten formalen Theorien zum Ausdruck gebrachten Momente bei der Entstehung, wird aber jetzt immer mehr gewahr, daß zum restlosen Verständnis die Annahme einer der Zelle selbst innewohnenden inneren Ursache nicht entbehrt werden kann. So sehen Hauser und v. Hanse mann in einer primären fundamentalen Wesensänderung der Zelle die Grundlage zur Geschwulstbildung. Auch Schlater sieht das Hauptmoment neben Anerkennung der Reiztheorie und embryologischer Einflüsse in dem Hinzutreten tiefgreifender Störungen des funktionellen Gleichgewichts der Zellteile. Diese Störungen biologisch, chemisch, physikalisch, serologisch klarzustellen, machten sich eine Reihe von Autoren, von deren Arbeiten noch zu sprechen sein wird, zur Aufgabe, ohne bisher des Wesens Kern zu entdecken.

Was endlich die parasitäre Theorie anbelangt, so gewinnt man den Eindruck, daß sie im Laufe der Jahre immer mehr an Bedeutung verliert. Wenn auch Blumental, Green und Schuberg für sie eintreten, so entstehen ihr andererseits wieder neue Gegner (Otto, Wils und Fichera). Zwar wurden eine Reihe neuer „Krebserreger“ entdeckt, aber keiner konnte der Nachprüfung standhalten. Dies gilt insbesondere von den Schmidtschen Protozoenbefunden, welche zum Teil scharfe Ablehnung finden; so konnten Wasielewski und Wülker diese Erreger weder in Menschen- noch in Tiertumoren nachweisen. Eine Schmidtsche Kultur erwies sich bei 205 Mäusen und 147 Ratten

als durchaus nicht pathogen, und „Antimeristem“ zeigte keinerlei Heilerfolg.

Die angeführten Theorien vermögen somit weder einzeln, noch in Kombination das Krebsproblem zu lösen. Bei der Bedeutung, die jeder noch so kleinen Möglichkeit, in der Carcinomfrage weiterzukommen, beigemessen werden darf, mögen darum die nachstehenden Ausführungen nicht als Versuch eines Rückfalles in die glücklich überwundenen Zeiten rein spekulativer Naturphilosophie, sondern als Bestrebung, aus wohlfundierten empirischen, der Kritik standhaltenden Forschungsergebnissen die sich von selbst ergebenden Folgerungen zu ziehen, aufgefaßt werden.

Geht man bei der Betrachtung der Krebskrankheit rein klinisch von Merkmalen aus, die allen Carcinomen gemeinsam sind, so treten immer wieder zwei Punkte besonders hervor: einerseits das Auftreten des Krebses in höherem Lebensalter, andererseits die Vorliebe der Lokalisation an Organen, welche besonders starker funktioneller Beanspruchung oder besonders häufiger und namentlich kontinuierlicher Zellalteration ausgesetzt sind (weibliche Sexualorgane, Intestinaltraktus mit seinen physiologischen Engen, Lippencarcinom der Pfeifenraucher, Schornsteinfegerkrebs am Scrotum, Kankriträgerkrebs am Abdomen, Mundhöhlenkrebs der Betelnuß kauenden Indier usw.).

Beide Faktoren (Senescenz und starke funktionelle Beanspruchung resp. Zellalteration durch chronische Reize) sprechen unbedingt dafür, daß die carcinomatöse Zellwucherung ganz offenbar abhängig ist von einer Störung der Funktion der betreffenden Zellkomplexe infolge Abnützung (Senescenz, starke funktionelle Belastung) oder Alteration (entzündliche oder traumatische Einwirkung). Somit drängt das Problem zur Fragestellung: Welches sind die Korrelationen zwischen Wachstum und Funktion? Entwicklungsgeschichtlich ist stets die Wachstumsenergie das *primum movens*. Das Sekundäre ist die spezifische Funktion der differenzierten Zelle. Im Embryonalstadium steht das Wachstum, die aktive bioplastische Energie der Zelle durchaus im Vordergrund, von der Geburt bis zur Pubertät spielt es noch eine sehr wesentliche, aber durch die Organfunktion bereits konkurrierend beeinflusste Rolle, beim Erwachsenen ist Wachstum und Funktion der Zelle genau reguliert, wobei der Funktion der Hauptanteil zukommt, während das Wachstum lediglich ein regeneratives ist, im Alter sinkt die Funktionstüchtigkeit ganz allgemein infolge von Abnützungserscheinungen, bei schwer gestörter Funktion und gleichbleibender Nutrition bestimmter Zellkomplexe sind die Bedingungen für vermehrtes Wachstum wieder von neuem gegeben („embryonales Rückinnerungsvermögen der Zelle“). Es ist darum sicher kein Zufall, daß

zwischen embryonalen und tumoralen Verhältnissen so mannigfache histologische und biologische Beziehungen bestehen.

Eine Reihe neuerer Arbeiten stimmen in ihren Ergebnissen mit dem eben Ausgeführten weitgehend überein.

Was das Auftreten des Krebses im höheren Lebensalter anbelangt, so nennt z. B. Bashford das Carcinom vom biologischen Standpunkt aus geradezu eine Funktion der Senescenz. Auch Orth hebt als wichtigste Faktoren zur Krebsbildung ein gewisses Alter und vorgängige Veränderungen am örtlichen Epithel hervor. Sehr klar stellt Schmaus die Abhängigkeit der cellulären Wachstumsverhältnisse vom Lebensalter, ihre Beziehungen zum Carcinom und die Relation zwischen Wachstum und Funktion dar: In der Entwicklungsperiode bestehe erst fast ungehemmtes Wachstum, dann nur „regenerativer Ersatz“ neben der Funktion des betreffenden Zellverbandes (also Hemmung der Wachstumsenergie bei Steigerung der Funktion). Beim Carcinom komme es nun zur Reaktivierung der bioplastischen Wachstumsenergie. Die Epithelzellen entfalten dagegen die ihnen von Haus aus zukommende Funktion nicht mehr oder nur unvollkommen, um so mehr neigen sie zu Wachstum und Vermehrung. Die stets reichlich beobachteten Mitosen müßten als Ausdruck hoher Proliferationsfähigkeit angesehen werden. Das erste, was man beim Krebs histologisch wahrnehme, seien Veränderungen der wuchernden Zelle selbst; diese bestünden darin, daß sich die Zelle entdifferenziert. Diese Zellen üben sodann keine oder nur geringe Funktion aus. Schmaus weist ganz allgemein darauf hin, daß nicht nur ontogenetisch, sondern auch phylogenetisch der Satz aufgestellt werden kann: Je geringer die Differenzierung, desto größer die Regenerationsfähigkeit selbst ganzer Teile. Borst hält für die Blastozelle das für charakteristisch, daß bei ihr die sonst bestehenden Beziehungen zwischen Wachstum und Funktion gelockert oder aufgehoben erscheinen. Die vegetativ-generative Kraft der Zelle hat die Übermacht über die funktionelle Tätigkeit. Gleiches nur mit anderen Worten sagt Benekes Theorie der „intracellulären Nahrungskonkurrenz“: „In den normalen Zellen werden die Nährstoffe einerseits für das Wachstum, andererseits für die Funktion verbraucht. Hört die Funktion ganz oder teilweise auf, so wird der Nährstoff der Volumenzunahme und Vermehrung der Zelle zugute kommen.“

Werner ist von der Vollgültigkeit dieser Theorie deshalb nicht überzeugt, weil gesteigerte Funktion zur Hypertrophie, Abnahme oder Aufhebung zur Atrophie führe. Das ist richtig, wenn die gesteigerte Funktion auf vermehrter, die verminderte auf reduzierter Energiezufuhr zur an sich normalen Zelle beruht. Beim Carcinom handelt es sich aber um intracelluläre Gleichgewichtsstörung zwischen Funktion und Wachstum, eben als Ausdruck krankhafter Zelltätigkeit ohne Änderung der quan-

titativen Energiezufuhr. Diese erhält lediglich eine fehlerhafte Verteilung und Verarbeitung in der kranken Zelle. Auch Borst betont, daß in solchem Falle bei abnehmender Funktion nicht Atrophie, sondern im Gegenteil vermehrte Assimilation und Wucherung eintrete.

Nach Werner muß nun noch ein weiteres Moment hinzukommen, damit ein abnormes Zellwachstum und dauernde Zellvermehrung resultiert: Beschleunigung des Assimilationsprozesses, am wahrscheinlichsten durch Wegfall von Assimilationshemmungen. Er denkt dabei an physikalische (Beschaffenheit des Protoplasmas) oder chemische (Ferment, Antiferment) Faktoren. Sicheres sei darüber noch nicht bekannt, doch müsse angenommen werden, daß die Restitutionsfähigkeit der Wachstumshemmungen im Alter normaliter sinke. Ich mache auf diese Wernersche „Theorie der Assimilationshemmungsschwankungen“ besonders aufmerksam, es wird später darauf noch näher einzugehen sein.

Bei ihren Studien über die Biologie der Tumorzelle kommen Howard und Schultz zu mit unseren Überlegungen vollkommen analogen Schlüssen: Alle Zellen besitzen regulatorische Einrichtungen. Bei der Tumorzelle wird die Energie abnorm verwandt zugunsten des Wachstums und zuungunsten der Funktion. Folge ist: Vermehrte Zellteilung — verminderte Differenzierung.

Die abweichende oder verlorene Funktion der Carcinomzelle sucht Beckton durch histologische Untersuchungen festzustellen. Er fand die sog. Altmannschen Granula bei gutartigen Tumoren wie bei entzündlichen Erscheinungen ganz der Norm entsprechend, bei Krebszellen dagegen konnte er sie gar nicht oder nur ganz vereinzelt nachweisen. Er faßt diese Erscheinung als Zeichen des Abweichens von, bzw. des Verlustes einer normalen Zellfunktion auf.

Ich bin somit in der Lage, für die von mir vorgetragene Ansicht, daß es sich beim Carcinom um eine intracelluläre Störung handle, welche zu vermehrter Proliferation bei verminderter Funktion führt, eine Reihe gewichtiger Fürsprecher anzuführen, wobei ich betone, daß ich diese Literaturfunde um Jahre später machte, nachdem ich mir das Krebsproblem längst in der beschriebenen Weise zurechtgelegt hatte.

Ich gehe dazu über, auch bezüglich der weiteren Behauptung von Analogien und Zusammenhängen zwischen embryonalen und Tumerverhältnissen einige damit übereinstimmende Literaturfunde anzuführen.

Jäger verfolgt z. B. an einem Analdrüsenkarzinom die Analogie zwischen Tumorbildung und Organbildung. Er spricht dabei geradezu von einer „organotypen Tumorgenese“. Die ontogenetische Entwicklung trennt er in drei Perioden: Die Keimblätterperiode, die organotype Wachstumsperiode und die korrelative Wachstumsperiode. Besonders

sei dabei auf Jägers Ansicht hingewiesen, daß in der dritten Periode kein formales Wachstum, sondern lediglich eine Umfangsvermehrung der fertigen Form vorliege. In sehr einleuchtender Weise teilt er nun — was wesentlich zum Verständnis der Korrelation zwischen Wachstum und Funktion beiträgt — den Chemismus der Zelle in drei „Leistungskerne“ ein: In den nutritiven, den funktionellen und den proliferativen Leistungskern. Jäger nimmt nun an, daß zwischen dem funktionellen und dem proliferativen Leistungskern ein chemischer Reflex bestehe. Trete nun eine Abartung des spezifischen stabilisierten Chemismus des Funktionskerns ein, so werde die vollständige Wucherungsfähigkeit der Zelle wieder ausgelöst und damit beginne die Tumorbildung. Also auch hier sehen wir den Gedanken an Korrelationsstörung zwischen Wachstum und Funktion beim Krebs in sehr klarer und präziser Weise ausgesprochen.

Im weiteren Verfolg der Beziehungen zwischen embryonaler und Tumorentwicklung weise ich auf die Reihe von Arbeiten hin, welche sich experimentell mit der Erzeugung von Teratoiden befassen durch Injektion von Fötalbrei (Askanazy, Borst, Dietrich, Hirschfeld, Reinke). Das Gelingen dieser Versuche darf als Beweis dafür aufgefaßt werden, daß im embryonalen Gewebe wachstumfördernde Stoffe vorhanden sind; man ist zu der Annahme berechtigt, daß nach Abschluß der „organotypen Wachstumsperiode“ diese Wachstumsenergie zugunsten der Funktion eine Hemmung erfährt, daß aber diese der Zelle innewohnende bioplastische Energie bei Verlust oder Verminderung der Funktion wieder von neuem erwacht und zu vermehrter Zellproliferation führt. Es würde sich also beim exzessiven Wachstum um den Wegfall wachstumhemmender Stoffe handeln, wie dies schon Werner postuliert hat. Welcher Art diese Stoffe sein könnten, wird später ausgeführt werden.

Wie groß die Wachstumsenergie bei embryonalen Zellen wie auch bei Tumorzellen gegenüber derjenigen normalen Gewebes beim erwachsenen Tier ist, ergibt sich aus den schönen Carrel'schen Forschungen, aus welchen hervorgeht, daß nach Überpflanzung von Gewebe auf Plasmanährboden das Wachstum beim normalen Gewebe des erwachsenen Tieres nach 1—4 Tagen, bei embryonalen und Tumorzellen aber schon nach 2—3 Stunden beginnt. Wir sehen daraus gleichzeitig, daß Tumorzelle und Embryozelle sich in ihrer Wachstumsenergie nichts nachgeben.

Ganz offenbar verliert also die Zelle des erwachsenen Organismus an Wachstumsenergie zugunsten der Funktion, und zwar sehr wahrscheinlich auf die Weise, daß im normalen erwachsenen Organismus eine Regulation zwischen Wachstum und Funktion der Zelle dadurch stattfindet, daß sich wohl auf chemischem Wege wachstumshemmende

Stoffe bilden. Ich bin überzeugt, daß die Versuche von Freund und Kaminer, wonach das Serum carcinomfreier Individuen Carcinomzellen zerstört, während das Serum carcinomkranker hierzu nicht imstande ist, auf dem Vorhandensein solcher wachstumhemmender Stoffe im Serum Gesunder beruht. Denn wenn das Serum Gesunder krebszerstörende Substanzen enthält, so heißt das doch so viel, daß im Serum Gesunder Stoffe sind, welche der Krebsentwicklung, also einem abnormen Zellwachstum entgegenwirken. Und umgekehrt ersehen wir aus der Unfähigkeit des Serums Krebskranker, Krebszellen zu zerstören, daß dem Krebskranken eben diese wachstumhemmenden und deshalb krebszellenvernichtenden Stoffe ermangeln.

Daß auch, wie Rosenthal fand, außer Carcinomzellen auch Embryonalzellen vom Serum Carcinomkranker auffallend oft nicht gelöst werden, spricht wiederum für einen Parallelismus zwischen embryonalem und Tumorwachstum.

Mithin handelt es sich beim Carcinom meines Erachtens um eine Störung der Korrelation zwischen Funktion und Wachstum zugunsten einer infolge Wegfalls wachstumhemmender Substanzen exzessiven Zellproliferation unter Verminderung oder Verlust ihrer spezifischen Funktion.

Bis hierher liegt in meinen Darlegungen nichts prinzipiell Neues. Ich habe mich lediglich bemüht, meine Ansicht über das Wesen des Carcinoms präzise zu formulieren und dabei kritisch verwertbare Belege aus der Literatur zu erbringen.

Nun wage ich aber noch einen Schritt weiterzugehen vom „Wie“ zum „Warum“ und versuche die Frage zu beantworten:

Wodurch ist beim Carcinom die Regulation zwischen Wachstum und Funktion gestört?

Die Antwort kann nur lauten: Infolge einer intracellulären Stoffwechselstörung. Es ist nicht möglich, alle Autoren anzuführen, welche solche Störungen nachgewiesen haben. Nur das Wichtigste sei erwähnt.

Verschiedene Autoren suchen aus dem histologischen Bild eine Stoffwechselstörung zu deduzieren. Nomikos findet Unbeständigkeit in der Kerngröße der Carcinomzellen zum Unterschied von den Zellen des normalen, entzündlichen oder hypertrophischen Gewebes. Er erblickt darum insbesondere in der Zunahme der Kerngröße den morphologischen Ausdruck einer tiefgreifenden primären Störung des Zell- bzw. des Kernstoffwechsels. Auch Heiberg fand die Carcinomzellkerne abnorm groß und bezieht dies auf erhöhte Kernfunktion.

Von serologischen, biologischen und chemischen Methoden ist naturgemäß noch mehr als von rein morphologischen zu erwarten. So kommt Abderhalden schon 1910 zu dem Schluß, daß die Krebs-

zelle in ihrem ganzen Aufbau atypisch ist und daß ihr ganzer Stoffwechsel in anderen Bahnen verläuft als der normaler Zellen. Er macht auch darauf aufmerksam, daß solche der normalen Zellen fremdartigen Abbaustoffe und -stufen, wenn sie in den allgemeinen Kreislauf übergehen, höchstwahrscheinlich toxisch wirken. Gerade in dem pathologischen Zellstoffwechsel resp. in seinen Produkten haben wir ja zweifellos den Grund für die toxischen Erscheinungen beim Krebs zu suchen (Kachexie).

Auch Borst ist der Ansicht, daß neben morphologischen chemische, biologische und experimentelle Methoden die Annahme einer Abartung der Krebszelle vom Typus der normalen gestatten. Namentlich bezüglich des Chemismus findet er „verminderte biochemische Empfindlichkeit bei erhöhter selbständiger Existenzfähigkeit“.

Eine Störung im Eiweißabbau beim Carcinom weisen Salomon und Saxl nach. Das relative Verhältnis bestimmter N-haltiger Substanzen zum Gesamtstickstoff ist beim Carcinom gegenüber der Norm erhöht (allerdings auch bei Gravidität und bei Leberkrankheiten).

Endlich nenne ich noch Autoren wie Joshimoto, Blumenthal, Robin u. Fiessinger und Fränkel, die alle Stoffwechselstörungen beim Carcinom fanden. Und Pfeiffer und Finsterer halten es für möglich, daß sich das Carcinomgewebe aus Eiweißkörpern zusammensetzt, die ihre Artzugehörigkeit eingebüßt haben, wie artfremdes Eiweiß wirken und deshalb Überempfindlichkeit auslösen.

Es ist mir demnach unzweifelhaft, daß an der Korrelationsstörung zwischen Wachstum und Funktion der Carcinomzelle eine Stoffwechselstörung die Schuld trägt, welche höchstwahrscheinlich den Eiweißabbau und die Kernfunktion betrifft.

Fragen wir nun weiter, wodurch die Stoffwechselstörung bedingt sein könnte, so liegt es nahe, an fermentative Vorgänge zu denken. Jäger spricht ja auch bei der von ihm angenommenen Störung der Regulation zwischen funktionellem und proliferativem Leistungskern von einem möglichen „chemischen Reflex“. Atypische Fermentvorgänge beim Carcinom haben direkt nachgewiesen Neuberg, Blumenthal, Abderhalden, Rona u. Pinkussohn.

Welcher Art könnte nun das in Betracht kommende Ferment sein? Ich meine, zur Beantwortung dieser Frage ist der Befund von Micheli und Catoretti von hervorragender Bedeutung. Diese Autoren fanden nämlich anlässlich ihrer Studien über Ascolis Meiostagminreaktion (Krebsserum + Tumorantigen ergibt Verminderung der Oberflächenspannung und damit Vermehrung der Tropfenzahl), daß auch im normalen Hundepankreas Tumorantigen enthalten ist. Dieser Befund wurde von Ascoli bestätigt und Izar fand bei

Prüfung der verschiedensten Organe nur im Pankreas (auch von Rind und Kalb) dieses Tumorantigen.

Wir wissen nun, daß das Pankreas die wichtigste Verdauungsdrüse darstellt, und zwar nicht nur für den Abbau der Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratsubstanzen, welche mit der Nahrung aufgenommen und durch den Pankreassaft verdaut, d. h. abgebaut werden, sondern auch als Drüse mit innerer Sekretion für die Regulation des Zellstoffwechsels. Ich erinnere nur an den Pankreasdiabetes, wo infolge Dysfunktion der Pankreasdrüse eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels resultiert. Ist es nicht in hohem Maße auffallend, daß nun gerade in diesem wichtigen fermentproduzierenden Organ normaliter Tumorantigen nachgewiesen werden kann? Sollten wir in ihm nicht das Ferment zu suchen haben, welches das wachstumhemmende, abbaualösende, dissimilatorische Agens darstellt? Es wäre doch ohne weiteres einleuchtend, daß beim Carcinom eine Funktionsstörung des Pankreas in dem Sinne vorliegt, daß dieses Tumorantigen, also ein das abnorme Wachstum hemmendes, d. h. eiweißabbauendes, den Zellstoffwechsel regulierendes normaliter vom Pankreas geliefertes Ferment in Wegfall kommt? Damit wäre vollkommen geklärt, wie es zu den oben genannten Störungen im cellulären Stoffwechsel im Sinne vermehrten Wachstums bei verminderter Funktion solcher Zellen kommt, die schon vorher an funktioneller Störung krankten (Trauma, Entzündung, Funktionsabnutzung usw.). Es ist ja nun nicht nur der Eiweißstoffwechsel der Carcinomzelle gestört, vielmehr wurden (von Buxton u. Shaffer) auch abnorme Fett- und Kohlenhydratspaltungen in der Krebszelle nachgewiesen. (Gerade bei der Meiostragminreaktion handelt es sich ja um die Bindung abnormer fettiger Produkte und Lipide.)

Wir haben also Störungen im Gesamtstoffwechsel, die ebenfalls auf das Pankreas hinweisen, welches doch auch in seinem äußeren Sekret Fermente zur Aufspaltung aller drei Arten von Energiezufuhr (Eiweiß, Fett und Kohlenhydrat) bildet. Die Fermente des äußeren Sekretes dienen dabei zum Abbau der körperfremden Bausteine, während die Fermente seiner inneren Sekretion die Aufspaltung der körpereigenen Baustoffe bezwecken. Und diese Funktion scheint mir beim Carcinom namentlich hinsichtlich des Eiweißabbaues gestört zu sein. Die Alteration des Eiweißstoffwechsels ist ja für das Wachstum der Zelle insofern das wichtigste Moment, als zum Wachstum selbst ausschließlich die Eiweißstoffe die Bausteine abgeben.

Es scheint mir somit höchst wahrscheinlich zu sein, daß die beim Carcinom vorhandene Zellstoffwechselstörung (vermehrte Kern-, verminderte Plasmafunktion, damit abnorme Zellvermehrung bei verminderter Funktion der Zelle) sehr wohl bedingt sein könnte

durch eine Funktionsstörung des Pankreas, durch welche das von ihm normaliter sezernierte Tumorantigen — ein zellstoffwechselregulierendes, abnormes Wachstum hemmendes Ferment — vermindert oder gar nicht gebildet wird; in schon vorher in ihrer Funktion geschädigten Zellkomplexen (Trauma, Narben, Entzündung usw.) wird diese Störung zu exzessivem Wachstum führen, weil nun vollends die gesamte Nährstoffzufuhr zugunsten des Kernstoffwechsels (Proliferation) auf Kosten der Protoplasmatätigkeit (spez. Funktion) Verwendung findet.

Man kann sich leicht vorstellen, daß die Dysfunktion des Pankreas an sich noch nicht zur Carcinombildung genügt, weil die normale Zelle sicherlich auch intracelluläre Regulationsvorrichtungen für den Zellstoffwechsel besitzt. Sind diese aber durch vorgängige Zellschädigungen bereits gestört, hat also die Funktion der Zelle schon gelitten, so wird der Zustand deletär, wenn nun auch noch durch Wegfall des regulierenden, von außen an die Zelle herantretenden Fermentes der Stoffwechsel weiterhin aufs schwerste alteriert wird. Die funktionellen Störungen summieren sich sodann, und je mehr die Zellfunktion leidet, desto eher wird die primäre Proliferationspotenz hervortreten. Solche Zellen verlieren damit ihre spezifische Funktion im gemeinsamen Zell- und Organstaat, sie erleiden gleichsam einen Rückfall aus dem Altruismus ihrer gemeinnützigen Tätigkeit im Zellverband in den Egoismus der eigensüchtigen Zellvermehrung ohne Rücksicht auf das übrige Gewebe.

Weitere Zusammenhänge zwischen Carcinom und dem System der innersekretorischen Drüsen, welche für meine eben angeführte Theorie sprechen, sind ebenfalls durch Meiotagminreaktionsversuche gegeben. So wurde positive Reaktion gefunden:

1. bei Vereinigung von Serum nebennierenexstirpierter Ratten mit Antigen von Hundepankreas sowohl, wie von menschlichem Carcinom (Catoretti);

2. bei Diabetes (Micheli u. Caretti sowie Stammler).

Gerade der zweite Befund weist doch auch wieder mit Deutlichkeit auf die Pankreastätigkeit hin.

Endlich glaube ich, sind wir auch auf Grund experimenteller Ergebnisse in das Verständnis der beim Carcinom vorliegenden intracellulären Stoffwechselstörung noch tiefer einzudringen. Es ist bekannt, daß die fermentativen Vorgänge gewöhnlich mit Oxydationsprozessen zusammenhängen (vgl. Gärung, Diabetes). Wir glauben nun bestimmt annehmen zu können, daß auch in der Carcinomzelle die Oxydationsprozesse in letzter Linie gestört und verändert sind, im Sinne einer Störung zwischen Kern- und Protoplasmaoxydation. Der Wegfall wachstumhemmenden, also funktionfördernden Fermentes bedeutet nichts anderes als erhöhte Oxydation im Zellkern bei verminderter Oxydation im Plasma.

Dadurch werden die proliferativen Potenzen der Zelle eine Steigerung, die funktionellen eine Verminderung erfahren, es wird also zu vermehrtem resp. exzessivem Wachstum bei verminderter resp. aufgehobener Funktion kommen. Damit gewinnen wir einen tiefen Einblick in das Wesen der schon immer angenommenen Störung des generativ-funktionellen Gleichgewichtes der Zelle und ich glaube, mit der Annahme der eben geschilderten spezifischen intracellulären Oxydationsstörung kommen wir der Lösung der Carcinomfrage entschieden näher.

Bei diesen Erwägungen handelt es sich nun keineswegs um reine Theoreme, vielmehr beweisen eine Reihe objektiver Befunde die Steigerung der Lebensvorgänge im Kern bei gesteigerter Oxydation. Ich weise z. B. auf die Untersuchungen von v. Wassermann und v. Hanse mann hin. In ihnen wird gezeigt, daß der Selenniederschlag (infolge von Oxydation) gerade um den Kern der Tumorzelle herum fixiert ist. Hier bestehe eben das größte Sauerstoffbedürfnis und stärkste Reduktionskraft. v. Hanse mann demonstriert, daß das Selen in Form kleinster Körner in der Zelle, und zwar direkt am Kern abgelagert ist, daß also der Stoffwechsel des Kernes die Selenverbindung reduziert. Selen ist tumoraffine Substanz, es besteht eine „Avidität“ zwischen Tumor und diesen Mitteln, d. h. die Oxydationsprozesse am Kern der Tumorzelle sind abnorm gesteigert.

Unsere Überlegungen stimmen auch sehr gut überein mit Werners Theorie der Assimilationshemmungsschwankung, welche ebenfalls einen Wegfall assimilationshemmender, vielleicht fermentativer Stoffe beim Carcinom annimmt.

Damit haben wir das Wesen der Krebsentwicklung so weit der Tiefe nach verfolgt, als uns das überhaupt möglich erscheint. Wir sind dabei zu der Überzeugung gekommen, daß es sich beim Carcinom um Korrelationsstörungen der Oxydationsvorgänge an Kern und Leib der Zelle handelt im Sinne abnorm gesteigerten Kern- und abnorm reduzierten Plasmastoffwechsels. Dadurch kommt es zur Steigerung der proliferativen (Kern) und Verminderung der funktionellen (Plasma) Zelltätigkeit. Diese intracelluläre Stoffwechselstörung ist höchstwahrscheinlich durch Dysfunktion des Pankreas bedingt im Sinne des Wegfalls eines den Zellstoffwechsel regulierenden, wachstumhemmenden Fermentes. Trifft diese regulatorische Störung auf Zellkomplexe, die schon vorher (endogen oder exogen) in ihrer Funktion geschädigt sind, so ist für sie durch Summation der funktionhemmenden Momente bei abnormer Steigerung der Wachstums- und Vermehrungspotenz die Bahn zu exzessivem Wachstum frei geworden. Infolge des Funktionsverlustes verlieren diese Zellen ihren, in der spezifischen Funktion verankerten Konnex mit dem übrigen Zellverband und geben sich, damit zum Fremdkörper geworden, hem-

mungslos, aggressiv gegen alle anderen Zellkomplexe, ihrer Proliferationsstendenz hin.

Fassen wir das Krebsproblem in diesem Sinne auf, so können sowohl die verschiedenen Theorien wie auch alle für die Carcinombildung charakteristischen Faktoren restlos erklärt und verstanden werden.

So z. B. die Cohnheimsche Theorie: Es ist klar, daß Zellen, welche embryonalen Verlagerungen, Irrungen und Gewebsmißbildungen ihr Dasein verdanken, von Natur funktionell minderwertig sind, und deshalb die jeder Zelle primär innewohnende bioplastische Energie um so ausgiebiger entfalten können. Solche Zellen behalten wohl auch ihren embryonalen Proliferationscharakter um so mehr bei, je weniger sie sich zu differenzieren vermögen.

Die Ribbertsche Theorie von der extrauterinen Zellausschaltung wäre wohl dahin zu interpretieren, daß beim Carcinom infolge Funktionsverlustes eine „Entdifferenzierung“ die befallenen Zellkomplexe vom gemeinsamen Zellverband loslöst.

Die Irritationstheorie hat ebenfalls sehr richtig den Zusammenhang zwischen Zellschädigung und abnormer Zellvermehrung betont. Alle die bekannten Einwirkungen thermischer, aktinischer, infektiöser, chemischer, traumatischer Art, namentlich wenn es sich um kontinuierlich wirkende Insulte handelt, stellen eine Zellschädigung dar, die wohl oder übel zu mehr oder weniger hochgradiger Funktionsstörung führen muß. Diese Zellkomplexe werden durch eine weitere Zellstoffwechselstörung, wie sie der Wegfall wachstumhemmender Stoffe bedeutet, schwerer betroffen als die übrigen Zellen. Die Summation von Funktionsstörungen im Plasma muß bei ihnen mit besonderer Intensität die oben beschriebene, die Proliferation abnorm steigernde Störung veranlassen. Darum betont auch Orth mit so großem Nachdruck die Bedeutung der vorgängigen Zellschädigungen für die Entstehung und namentlich auch für die Lokalisation des Krebses.

Nun kann zeitlich aber auch eine andere Relation bestehen. Das Primäre kann auch die von mir angenommene Dysfunktion des Pankreas sein. Damit wäre das Regulationssystem im Zellstoffwechsel des ganzen Organismus gestört. Immerhin ist aber anzunehmen, daß die ungeschädigten Zellen selbst noch so viel regulatorische Potenz aufbringen, um die normale Relation zwischen Kern- und Plasmafunktion wenn auch nicht mehr im stabilen, so doch im labilen Gleichgewicht zu erhalten. Es ist klar, daß nun ein sekundär bestimmte Zellkomplexe treffender Insult (z. B. Trauma) gar nicht besonders intensiv zu sein braucht, um das mühsam aufrechterhaltene Gleichgewicht zu stören und den Zellstoffwechsel in diesen Zellgruppen durch weitere funktionelle Plasmaschädigung endgültig im tumoralen Sinn umzuschalten (exzessives Wachstum bei Verlust der Funktion).

Damit hätten wir ohne Mühe und Zwang eine plausible Erklärung für die unumstößliche Tatsache der besonderen Vorliebe für die Lokalisation des Krebses an bestimmten Stellen und Organen, die vermehrter Abnutzung oder traumatischen Insulten besonders ausgesetzt sind.

Ebenso leicht wird jetzt die Rolle des Lebensalters für die Krebsentstehung begreiflich. Das Carcinom entwickelt sich eben erst mit Wegfall der wachstumhemmenden Stoffe, bedingt nach meiner Auffassung durch eine Dysfunktion des Pankreas. Diese fasse ich als Abnutzungs- und Alterserscheinung auf.

Damit wird wiederum vieles verständlich; neben der innigen Abhängigkeit zwischen Krebs und höherem Lebensalter namentlich auch die unbestreitbare Tatsache der eingangs erwähnten Zunahme der Krebsfälle. Eine solche Zunahme der Morbiditätsziffer sehen wir infolge der allgemein gesteigerten Beanspruchung der Lebenskräfte, infolge des gesteigerten Kampfes ums Dasein mit seinen körperlichen, geistigen und seelischen Anforderungen auch bei anderen mit Abnutzung zusammenhängenden Krankheiten. Ich erinnere z. B. an das immer frühzeitigere Auftreten der Arteriosklerose in relativ jungen Jahren (Präsklerose) als Typus der Abnutzung und der Funktionsminderung eines Organsystems.

Auch das vereinzelte Auftreten in auffallend jungen Jahren erklärt sich leicht. Wie es beim Diabetes neben dem gewöhnlichen Altersdiabetes einen solchen der Jugendlichen gibt, so muß man bei den jugendlichen Carcinomen ebenfalls eine angeborene konstitutionelle Minderwertigkeit der betreffenden Pankreasfunktion annehmen, die darum entsprechend frühzeitig versagt.

Auch die Beobachtung einer gewissen Disposition und hereditären Veranlagung (Krebsfamilien!) wäre ohne weiteres klar unter Anerkennung der oben geschilderten Faktoren der Krebsbildung. Es gäbe eben Familien, in denen sich eine funktionelle Minderwertigkeit des Pankreas in dieser speziellen Hinsicht vererbt.

Endlich mache ich noch auf ein klinisches Symptom aufmerksam, auf den so häufig bei Krebskranken — durchaus nicht nur bei Magencarcinomen — vorhandenen Widerwillen gegen Fleisch. Sollte hier nicht die Natur ihre Stimme erheben, um durch diese Empfindung die Eiweißzufuhr zu reduzieren, da das Eiweiß ja doch dem krankhaft gesteigerten Kernstoffwechsel zugeführt und damit zum Schaden des Individuums verwendet wird?

Ich glaube somit, auf Grund meiner Ausführungen berechtigt zu sein, die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit, ja auf die große Wahrscheinlichkeit einer Oxydationsstörung bei Carcinom infolge mangelhafter Pankreasfunktion zu lenken.

Sobald es die Zeitverhältnisse gestatten, sollen experimentelle Untersuchungen auf der Basis der obigen Deduktionen eine weitere Klärung

zu bringen versuchen¹⁾. Auch diesbezügliche, sehr naheliegende therapeutische Versuche behalte ich mir ausdrücklich vor.

Zusammenfassung:

Beim Carcinom handelt es sich sehr wahrscheinlich um eine intracelluläre Stoffwechselstörung, welche bei verminderter Plasmafunktion zu vermehrter Kernfunktion, d. h. zur Zellvermehrung führt. Die Ergebnisse der experimentellen Forschung gestatten die Annahme, daß der erwähnten Stoffwechselstörung eine Dys- resp. Hypofunktion des Pankreas zugrunde liegt, welche durch den Wegfall eines Wachstum und Funktion regulierenden Tumorantigenfermentes eine Vermehrung der Oxydationsvorgänge am Kern (Proliferationssteigerung) und eine Verminderung derselben am Plasma (Funktionsherabsetzung) zur Folge hat. Die Lokalisation des Krebses richtet sich nach bestimmten, der Dysfunktion des Pankreas vorhergehenden oder folgenden Schädigungen gewisser Zellkomplexe (Narben, Entzündung, Trauma usw.), welche dann infolge Summation der funktionsschädigenden Momente der deletären intracellulären Stoffwechselstörung in besonders hohem Maße anheimfallen.

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Diese Versuche sind bereits im Gang; sie entsprechen bisher in ihren Resultaten durchaus den obigen Ausführungen.

Was die Literatur anbelangt, so verweise ich auf die vorzügliche Zusammenstellung in den Ergebnissen der allgem. Pathol. und pathol. Anatomie des Menschen und der Tiere: Herxheimer u. Reinke: Pathologie des Krebses. XVI. Jahrg., II. Abtlg. 1912. S. 1—343.
