

XXIV.

Ueber die Funktion der Geschwulstzellen.

Vortrag, gehalten am 21. April 1906 in der pathologisch-anatomischen Sektion des XV. internationalen medizinischen Kongresses zu Lissabon

von

Prof. **D. v. Hansemann.**

Ueber die Funktion der Geschwulstzellen existiert eine ziemlich grosse, wenn auch recht verstreute Literatur, und man hat sich eigentlich von jeher, so lange man sich überhaupt mit Geschwulstzellen beschäftigt hat, auch die Frage nach der Funktion derselben vorgelegt. Ich selbst habe wiederholt und ganz besonders in meiner „Diagnose der bösartigen Geschwülste“ mich über die Funktion der Geschwulstzellen geäussert und, wie ich glaube, in ganz klarer und eindeutiger Weise. Trotzdem sind meine Aeusserungen vielfach missverstanden worden. Es ist mir daher sehr willkommen, dass mir durch die Aufforderung der Lissaboner Kongressleitung¹⁾ die Möglichkeit gegeben ist, hier aufs neue auf die Fragen zurückzukommen.

Es ist niemals ein Streit darüber gewesen, dass die Zellen gutartiger Geschwülste eine Funktion ausüben, und dass dieselbe übereinstimmt mit der Funktion der Muttergewebe. Man kann sich in der Tat an jeder gutartigen Schleimhautgeschwulst überzeugen, dass dieselbe Schleim produziert wie die Schleimhaut, von der der Polyp aus sich entwickelt. Die Polypen des Dickdarms enthalten daher in der Regel Becherzellen, diejenigen des Magens sezernieren, je nach der Stelle, von der der Polyp ausgeht, mehr schleimige Substanz oder mehr Verdauungssäfte, die sich nicht selten durch

1) Es war von der Kongressleitung ursprünglich beabsichtigt, eine Sitzung speziell der Krebsfrage zu widmen, und es waren dazu ausser mir die Herren Bashford (London) und Gaylord (Buffalo) aufgefordert. Dadurch, dass diese Herren wohl ihr Erscheinen zugesagt und auch ihre Thesen eingeschickt hatten, aber persönlich nicht erschienen, wurde diese Absicht der Kongressleitung vereitelt.

Verlötung der Ausführungsgänge in den cystisch erweiterten Drüsenräumen anhäufen. Bei den Polypen mit Schleimdrüsen der oberen Luftwege sieht man in gleicher Weise die muzinöse Flüssigkeit in Retentionscysten der Geschwulst. Die Atherome und sonstigen Geschwülste der Talgfollikel, wie z. B. das Rhinophym, produzieren Talg in grossen Mengen. Auch kann man sehen, dass Adenome der Mamma in der Zeit der Laktation nach der Geburt Milch produzieren, wie die normalen Milchdrüsen. Schwieriger ist natürlich die Funktion bindesubstanzieller Geschwülste nachzuweisen, doch kann man sich unschwer durch elektrische Reize von Myomen z. B. überzeugen, dass dieselben imstande sind, sich zu kontrahieren.

Im Gegensatz dazu bestanden von jeher Zweifel, ob auch die Zellen bösartiger Geschwülste eine Funktion ausüben, und es hat sogar eine Zeit gegeben, wo von mancher Seite eine solche Funktion direkt gelehrt wurde, und man den Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten unter anderem darin zu sehen glaubte, dass die Zellen der ersteren eine Funktion haben, die Zellen der letzteren dagegen nicht. Ich habe von jeher den Standpunkt vertreten, dass in der Tat eine solche Funktion vorhanden ist. Auch von anderer Seite sind zahlreiche Mitteilungen darüber erfolgt. Man braucht sich nur zu erinnern an die schon vor längeren Jahren mitgeteilte Beobachtung von Perls an einem primären Leberkrebs, der nicht nur in seinem Primärtumor, sondern auch in seinen Metastasen z. B. im Gehirn Galle produzierte. Ausführlich hat sich auch neuerdings wieder Benecke mit dieser Frage beschäftigt.

Man wird sich zunächst darüber zu einigen haben, was man zu der Funktion der Zellen zu rechnen hat, und es kommen da in der Tat sehr verschiedene Zustände in betracht, die in verschiedener Richtung hin untersucht werden müssen und in verschiedener Weise erkennbar sind. An der Spitze dieser verschiedenen Funktionen steht natürlich die Sekretion. Es ist ja diejenige Funktion, die sich am deutlichsten morphologisch äussert und infolgedessen auch am leichtesten ohne weitere Umstände unter dem Mikroskop erkannt werden kann, wo sie vorhanden ist. Als weitere Funktion wäre der Geotropismus zu bezeichnen, d. h. diejenige Fähigkeit, die manchen Zellarten zukommt, und die sie geradezu charakterisiert, sich an bestimmten Flächen, Häuten und Fasern anzulehnen und ihnen entlang zu wachsen. Als dritte wäre dann die Bewegung zu nennen, die natürlich nur an überlebenden Geschwulstzellen studiert werden kann. Endlich gehört hierher auch der Phagocytismus.

Ausser diesen Eigenschaften der Geschwulstzellen kämen nun noch einige andere in betracht, die allerdings nicht gerade eine Funktion im strengen Sinne des Wortes bedeuten, die aber doch über die Physiologie der Zellen vieles aussagen. Ich meine nämlich Folgendes: Es ist eine Eigentümlichkeit aller Epidermiszellen und ebenfalls der Zellen epidermoidaler

Schleimhäute, z. B. des Mundes und des Oesophagus, zu verhornen. Die Bildung von Hornschuppen gehört zum Lebenslauf dieser Zellen. Sie werden in der Basalschicht neu gebildet, durchlaufen dann bestimmte Formen, um schliesslich unter Auftreten ganz typischer Metamorphosen sich in die nekrotischen Hornschüppchen umzuwandeln. Eben dahin würde auch die Eigentümlichkeit der Zellen der Talgfollikel gehören, die mit gleicher Regelmässigkeit in Fettmetamorphose übergehen und dadurch den Hauttalg bilden. Während die Zellen der Talgfollikel nun unter bestimmten Bedingungen in Fettmetamorphose unter anderen in Verhornung übergehen, so ist den Epidermiszellen umgekehrt die Fähigkeit in Fettmetamorphose überzugehen fast vollständig verloren gegangen und tritt nur unter seltenen Bedingungen in die Erscheinung. Schleimhäute, die mit Zylinderepithel und Flimmerepithel bedeckt sind, desquamieren in der Regel in der Weise, dass die obersten besonders differenzierten Zellen einfach als solche in noch gutem Zustande abgestossen werden und erst in dem an der Oberfläche befindlichen Sekret zu Grunde gehen. Aber bekanntlich besitzen auch viele dieser Zellen unter bestimmten Bedingungen die Fähigkeit zu verhornen, wie man an Nasenpolypen aus der Regio olfactoria aus der Schleimhaut der hinteren Nase bei der Ozaena und aus der Umwandlung der Schleimhäute in bronchiektatischen Höhlen ersehen kann. Da in allen diesen Zuständen eine zellindividuelle Konstanz liegt, so möchte ich glauben, dass man diese verschiedenen Eigentümlichkeiten der Oberflächenzellen wohl berechtigt ist, auch zu den funktionellen Eigenschaften derselben zu rechnen, obwohl dieselben nicht eine Funktion im strengen Sinne des Wortes darstellen. Aber sie sind für die Erkenntnis der Lebenswege der Zellen von grosser Bedeutung und spielen gerade auf dem Gebiete eine grosse Rolle, wo es sich darum handelt, die Abweichung der Zellen in den bösartigen Geschwülsten von dem Muttergewebe zu studieren.

Nicht alle Funktionen finden einen morphologischen Ausdruck, und es versteht sich von selber, dass man deswegen die Funktionen der Geschwulstzellen nicht alle in gleicher Weise untersuchen kann. Aber die Mehrzahl derselben lässt sich doch auch an fixierten Präparaten deutlich erkennen und das Verhältnis würde hier so liegen, dass wenn man einen morphologischen Ausdruck für die Funktion erkennt, dieselbe sicher gestellt ist, während wenn ein solcher fehlt, man funktionelle Tätigkeit der Zellen deswegen noch nicht ausschliessen darf.

Nun war schon oben von der Sekretion der Zellen die Rede, und dass sich dieselbe in den Geschwülsten und speziell in den bösartigen Geschwülsten auch erhalten kann. Das ist in der Tat ohne Weiteres zu sehen, wenn man eine Geschwulst untersucht, die in ihrer Structur von dem Muttergewebe nur wenig abweicht, die also in diejenige Kategorie gehört, die ich als gering anaplastisch bezeichnet habe. Meine Untersuchungen über die

Anaplasie sind ja, so weit ich sehe, gerade in bezug auf diesen Punkt, ganz allgemein bestätigt worden, und man hat festgestellt, dass es Geschwulstarten gibt, die in ihrer Form mehr oder weniger von dem Muttergewebe abweichen. Im geringsten Grade der Anaplasie ist diese Abweichung so unwesentlich, dass man an den einzelnen Zellen einen Unterschied von den Mutterzellen histologisch nicht erkennen kann. Je stärker aber die Anaplasie auftritt, um so mehr differieren die Formen derselben von dem Muttergewebe. Ich habe das seinerzeit ausführlich auseinander gesetzt und an einer Reihe von Beispielen erläutert, die sich auf solche Carcinome bezogen, deren Muttergewebe eine morphologisch deutlich ausgesprochene Funktion besitzen. Das betrifft nun in erster Linie z. B. die Carcinome des Dickdarms, deren Zellen die Fähigkeit beibehalten haben, sich in Becherzellen umzuwandeln, die also die schleimige Substanz produzieren in der gleichen Weise wie das Muttergewebe. Diese nur gering anaplastischen Tumoren sind gerade deswegen so schwer histologisch zu diagnostizieren, weil das einzelne Bild einem Dickdarmpolypen vollkommen gleichen kann. Wir haben zunächst auch keine Veranlassung anzunehmen, dass die produzierte Schleimmasse von der physiologischen des Dickdarms in irgend einer Weise abweicht. Anders ist es bei stärker anaplastischen Tumoren. An diesen sieht man deutlich, dass auch noch eine Flüssigkeit produziert wird. Sie gelangt zum Teil an die Oberfläche, zum Teil ergiesst sie sich in innere Drüsenräume, die dadurch cystisch erweitert werden können. Aber diese Flüssigkeit wird nicht mehr von Becherzellen gebildet, sondern ist ein Sekretionsprodukt von Zylinderzellen, die zuweilen auch schon deutlich in kubische Zellen übergehen. Dieses Sekretionsprodukt ist weniger schleimhaltig. Es kann sogar das Mucin vollständig darin fehlen und man findet dann lediglich eine seröse Flüssigkeit, die Eiweiss und Extraktivstoffe enthält. Werden die Zellen noch stärker anaplastisch, so geht die Sekretion anscheinend gänzlich verloren. Es entstehen auch keine cystischen Erweiterungen und drüsenartigen Lumina, sondern die Zellen liegen dicht aneinander in scheinbar abgeschlossenen Alveolen.

Nun besitzen die Zellen von Drüsen oder drüsenähnlichen Gebilden in ganz ausgezeichneter Weise die Eigenschaft des Geotropismus. Sie haben immer wieder die Neigung, sich nebeneinander zu lagern und Oberflächen zu bekleiden. Diese Eigenschaft behalten die Zellen in den Krebsen des Dickdarms länger bei als die sekretorische Funktion, denn noch an solchen Krebsen, die keine Spur von Sekretion mehr erkennen lassen, kann man immer noch verfolgen, wie die Zellen, wenn sie in den Lymphspalten weiter wachsen, die Neigung haben, sich pallisadenförmig aneinander zu lagern und die Oberfläche der vorgebildeten Lymphräume auszukleiden. Ganz besonders deutlich sieht man das auch, wenn ein solcher Tumor eine Metastase in die Lungen gemacht hat und in die Alveolen durchgebrochen

ist. Dann sieht man, wie die kubischen oder zylindrischen Zellen die Alveolenwandungen, deren Epithel abgestossen wird, überkleiden und so in einem von elastischen Fasern durchsetzten Stroma ausgezeichnete alveoläre Räume bilden. Dieses Stroma aber ist nicht neu gebildet, sondern stellt das alte Stroma der Lunge dar, in der sich die Metastase entwickelt hat.

Ganz analoge Fälle findet man bei den Krebsen der Drüsen. Ich erinnere noch einmal an die schöne Beobachtung von Perls an einem primären Leberkrebs. Die nahe Beziehung der Leberadenome zu den Krebsen ist seit lange bekannt. Wir wissen, dass die Leberadenome, die gewöhnlichen, die gutartigen, alle Veränderungen der übrigen Leber mitmachen. Ist die übrige Leber mit Fett infiltrirt, so ist auch das Adenom fettig. Besteht in der übrigen Leber eine cyanotische Induration, so erstreckt sich dieselbe auch auf das Adenom. In den gewöhnlichen Adenomen aber findet in der Regel wenigstens keine Gallenstauung statt, und das deutet darauf hin, dass Ausführungsgänge des Adenoms mit den Gallengängen in Verbindung stehen müssen. Diese Verbindung geht offenbar verloren, wenn aus einem solchen Adenom sich ein Carcinom entwickelt, denn dann häuft sich die Galle in den Geschwülsten und es entstehen die bekannten grasgrünen Tumoren, deren Farbe dem gestauten Gallenfarbstoff zu verdanken ist. Ob diese Galle mit der Galle der übrigen Leber durchaus übereinstimmt, ist bisher meines Wissens niemals untersucht worden. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass dieselbe in wesentlichen Punkten von der normalen Galle abweicht. Nun finden wir aber auch hier wie im Dickdarm Carcinome, die sicher aus Adenomen hervorgegangen sind, oder malignen Adenomen wenigstens gleich sehen, und die keine gallartige Flüssigkeit mehr sezernieren. Zuweilen kann man auch bei ihnen noch eine Sekretion feststellen, aber dieselbe enthält kein für die Galle charakteristisches Pigment. Endlich hört auch hier in wieder anderen Fällen die Sekretion auf, und so kann man gerade so wie bei den Dickdarmkrebsen feststellen, dass die Abnahme der spezifischen Sekretion parallel geht mit der zunehmenden Anaplasie der Geschwulstzellen. Man könnte nun dasselbe noch weiter ausführen an der Hand anderer Carcinome, besonders z. B. der Mamma, der Niere, des Pankreas usw. Es würde aber dadurch nichts wesentlich Neues in prinzipieller Bedeutung zu Tage kommen. Nur auf drei Organe sehe ich mich genötigt, noch näher einzugehen, nämlich auf das Pankreas, die Nebenniere und die Schilddrüse. Hier liegen nämlich Beobachtungen vor, die aufs deutlichste darauf hinweisen, dass die Zellen in den malignen Geschwülsten nicht nur in der Lage sind, ihre äussere Sekretion beizubehalten, sondern auch noch ihre innere Sekretion. Bei den diffusen Carcinomen des Pankreas, bei denen das ganze Pankreas in Krebsmasse umgewandelt ist und nichts mehr von normalem Gewebe übrig bleibt, entsteht trotzdem

in der Regel kein Diabetes und das wurde schon vor Jahren von mir dahin gedeutet, dass auch die Geschwulstzellen noch eine innere Sekretion besitzen, die im Stande ist, den Diabetes zu verhindern. Nicht alle Pankreas-carcinome verhalten sich so. Ich habe vielmehr mehrere beobachtet, bei denen ein Diabetes aufgetreten war. Dabei zeigen die histologischen Untersuchungen jedesmal, dass es sich entweder um ein stark anaplastisches Carcinom handelt, dessen Zellen also auch die innere Sekretion verloren hatten, wenigstens nicht mehr ausreichend besaßen, oder es handelte sich um Carcinome des Pankreasausführungsganges, und die übrige Drüse war durch sekundäre Atrophie zu Grunde gegangen.

Ganz analog liegen die Verhältnisse bei der Nebenniere. Auch hier ist es seit langer Zeit bekannt, dass doppelseitige primäre Nebennierengeschwülste nicht einen Morbus Addisonii herbeiführen, und ich habe das in gleicher Weise gedeutet, wie das Ausbleiben des Diabetes bei dem Pankreaskrebs. Seit wir nun die ausserordentliche Wirksamkeit der Nebennierenextrakte kennen, habe ich meine Aufmerksamkeit darauf gerichtet, ob ausgedehnte Hypernephrome vielleicht irgend welche Erscheinungen beförderten, die den chronischen Vergiftungen mit Nebennierenextrakt gleich kämen. Es lag mir besonders daran, zu sehen, ob bei solchen auch Gefäßveränderungen auftreten, wie sie durch Injektionen von Adrenalin bei Kaninchen in neuerer Zeit wiederholt hergestellt worden sind. Ich muss aber sagen, dass meine Beobachtungen bisher etwas dergleichen nicht gezeigt haben, wobei ich allerdings bemerken will, dass dieselben noch nicht sehr zahlreich sind. Danach ist mir zweimal ein anderer Umstand aufgefallen. Bei zwei Individuen fand ich eine sehr umfangreiche Struma suprarenalis und bei beiden ein ausgedehntes Amyloid der verschiedensten Organe, für das sich irgend eine besondere Ursache nicht entdecken liess. Ich habe daraufhin Versuche angestellt, bei Kaninchen durch sehr chronische Adrenalinvergiftung Amyloid zu erzeugen, was indessen nicht gelungen ist. Ich muss es also dahingestellt sein lassen, ob diese Produktion der amyloiden Substanz auf die Existenz der Nebennierengeschwülste zu beziehen war, oder ob diese beiden Erscheinungen unabhängig voneinander verliefen.

Was endlich die Schilddrüse betrifft, so liegen hier die Verhältnisse ganz ähnlich, und wir haben hier eine Beobachtung von v. Eiselsberg, die einem Experiment vollkommen gleichkommt. Eine Struma maligna musste extirpiert werden und es entstand danach die ganz charakteristische Kachexia strumiprava. Als sich später eine Metastase entwickelte und dieselbe eine gewisse Grösse erlangt hatte, verschwand die Kachexie, und als auch diese Metastase extirpiert wurde, trat die Kachexie wieder auf. Weitere Metastasen, die dann den Tod des Individuums herbeiführten, waren aber nicht mehr imstande, die spezifische Kachexie zum Schwinden

zu bringen. Nun ist es bekannt, dass die zunehmende Anaplasie der Geschwulstzellen nicht nur bei den Tumoren verschiedener Individuen zu beobachten ist, sondern dass sie auch im Verlaufe eines einzelnen Falles an den verschiedenen Metastasen auftritt und zwar in der Weise, dass die späteren Metastasen häufig eine stärkere Anaplasie aufweisen, als die früheren. Es ist also anzunehmen, dass diese späteren Metastasen in den Fällen von v. Eiselsberg so weit anaplastisch geworden waren, dass sie nicht mehr imstande waren, die altruistische Funktion der Schilddrüse auszuführen, so dass also die spezifische Kachexie bestehen blieb.

Ich möchte noch kurz auf den Geotropismus eingehen, den ich vorher schon bei den Betrachtungen über den Dickdarmkrebs erwähnte. Alle Epithelzellen haben ja die Eigentümlichkeit des Geotropismus. Es ist ja das gerade derjenige Umstand, der allein geeignet ist, die Epithelzellen als solche zu erkennen und zu charakterisieren. Denn, wie ich schon oft hervorgehoben habe, man ist nicht imstande, Epithelien zu definieren, ausser durch die Situation. Nun sind aber einige Epithelien ganz besonders befähigt, solche Oberflächen zu bekleiden, und diese Eigenschaft auch bei der Bildung der Geschwülste beizubehalten. Einen besonders merkwürdigen Fall dieser Art habe ich beobachtet bei einem primären Peritonealkrebs. Es handelte sich da um eine von den Epithelien der Bauchhöhle ausgegangene Geschwulst, die sich über die ganze Bauchhöhle erstreckte und auch Metastasen gemacht hatte, z. B. in die Lunge. Nun war besonders im Netz sehr schön zu sehen, wie die Geschwulstzellen die Fähigkeit der Bauchepithelien beibehalten hatten, sich über Flächen einschichtig auszu dehnen; überall da, wo sie eine Fläche fanden, legten sie sich an dieselbe an, und das ergab besonders bei dem Fettgewebe überaus zierliche Bilder, weil hier die Epithelien um die Fettzellen herumwuchsen und so kuglige Cysten bildeten, die aber nicht von innen, sondern von aussen mit Epithel bedeckt waren und deren Innenräume die Fettzellen mit den Fetttropfen bildeten. In der Lunge konnte man den Geotropismus dieser Zellen besonders deutlich verfolgen, wo die Zellen an elastische Fasern herankamen. Hier wuchsen sie oft in langen Reihen an diesen Fasern entlang und bedeckten dieselben von allen Seiten. Wenn bei solchen seltenen Beobachtungen der Geotropismus besonders deutlich hervortritt, so kann man ihn doch auch in zahlreichen anderen Geschwülsten, wenn man einmal darauf aufmerksam ist, beobachten, wenn auch nicht immer in so ausgezeichnet charakteristischer Form.

Was nun weiter die Beweglichkeit der Geschwulstzellen anbelangt, so ist dieselbe ja eigentlich selbstverständlich. Die Bewegung der Geschwulstzellen wurde meines Wissens zuerst von Grawitz entdeckt, und sie ist nachher wiederholt konstatiert worden. Auch ich selbst konnte sie in geeigneten Fällen nachweisen. Aber man darf sich nicht vorstellen, dass

jede Geschwulstzelle eine Bewegung habe, sondern es handelt sich hier nur um die jungen Geschwulstzellen, die eben erst aus der Mitose hervorgegangen und noch nicht sesshaft geworden sind. Sie teilen also diese Eigenschaft mit allen jungen Zellen der Gewebe und bilden nichts für die Geschwülste Charakteristisches. Es ist daher auch nicht überraschend, dass diese Funktion der Zellen mit zunehmender Anaplasie nicht abnimmt, wie die übrigen Funktionen. Im Gegenteil, da die Zellen stark anaplastischer Geschwülste eine geringere Neigung zum Sesshaftwerden besitzen, als die gering anaplastischen Tumoren, so wird man gerade in solchen stark anaplastischen Geschwülsten am ehesten Gelegenheit haben, solche beweglichen Zellen aufzufinden, besonders wenn mit der starken Anaplasie gleichzeitig eine lebhafte Wucherung einhergeht.

Die Eigentümlichkeit des Phagocytismus besitzen fast alle Zellen maligner Geschwülste, und zwar äussern sie diese in doppelter Weise. Sie sind zunächst imstande, andere Zellen in sich aufzunehmen. Meist handelt es sich dabei um Leukozyten, und dabei könnte man im Zweifel sein, ob die Leukozyten aktiv in die Geschwulstzellen eingewandert sind, oder ob die Geschwulstzellen die Leukozyten aufgefressen haben. Sicher ist, dass in manchen Fällen die Geschwulstzellen sich so mit Leukozyten überlasten, dass sie sich in grosse Beutel verwandeln, die schliesslich platzen. In anderen Fällen aber zeigen die in den Geschwulstzellen befindlichen Leukozyten deutliche Degenerationserscheinungen, die darauf hindeuten, dass die Leukozyten im Plasma der Geschwulstzellen verdaut werden.

Schon Klebs hatte die Behauptung aufgestellt, dass die Leukozyten in Zellen eindringen können, dass sich ihre Kerne mit den Kernen der Zellen verbänden und dass so eine Art von Befruchtung einträte, und Klebs stellte die Vermutung auf, dass dadurch die krebssige Wucherung angeregt würde. Ähnliche Beobachtungen wollen neuerdings Farmer, Moore und Walker gemacht haben. Ihre Beschreibungen und ihre Abbildungen zeigen zweierlei, erstens kleinere Zellen, die in Geschwulstzellen liegen. Dieselben sind offenbar nicht Leukozyten im gewöhnlichen Sinne, sondern Lymphozyten, wie aus der Kompaktheit ihres Kernes hervorgeht. Zweitens bilden sie eine solche Zelle 'ab, die in einer Geschwulstzelle liegt. Die Kerne beider befinden sich im Zustande der Mitose. Ob die kleinere Mitose wirklich die Mitose eines Lymphozyten ist, lässt sich aus der Abbildung nicht ersehen. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass Geschwulstzellen nicht nur Leukozyten auffressen, sondern auch kleinere Geschwulstzellen, und dass bei einer solchen Form der Einschachtelung, die früher als endogene Zellbildung beschrieben worden war, die gefressenen Zellen noch nicht ohne weiteres die Fähigkeit der Kernteilung verlieren. Solche Vorgänge habe ich schon vor längerer Zeit beschrieben, aber ich glaube, dass sie mit dem Vorgange einer Befruchtung nichts zu tun haben, sondern

dass es sich hier lediglich um das Erhaltenbleiben der Lebensfähigkeit der eingeschachtelten Zellen handelt. Da die ausführliche Mitteilung von Farmer, Moore und Walker noch aussteht, so wird abzuwarten sein, wie weit diese Autoren imstande sein werden, zu beweisen, dass eine solche Befruchtung tatsächlich stattfindet.

Die Geschwulstzellen nehmen aber nicht nur lebende Zellen in sich auf, sondern sie wirken auch tatsächlich auffressend auf die Zellen ihrer Umgebung, nachdem dieselben vorher abgetötet worden sind. Eine Geschwulst, die expansiv wächst, zerstört die Umgebung nicht allein durch Verdrängung. Man kann besonders deutlich bei Lebermetastasen erkennen, dass überall da, wo sich die Leberzellbalken der wachsenden Geschwulstoberfläche parallel entgegenstellen, die Leberzellen verdrängt und komprimiert werden; überall da aber, wo sie senkrecht auf die wachsende Geschwulst stossen, sieht man diesen Zerstörungsprozess, und derselbe ist ganz zweifellos zurückzuführen auf eine verdauende Tätigkeit der Sekretionsprodukte der Geschwulstzellen, in ähnlicher Weise wie Gewebe durch Eiterzellen aufgelöst werden. Man kann dann auch sehr häufig beobachten, wie die Geschwulstzellen Zelltrümmer in sich aufnehmen, und man findet gerade am Rande solcher wachsenden Geschwülste in den Geschwulstzellen nicht selten Protoplasma und auch Kerntrümmer, die vielfach zu Missdeutungen Veranlassung gegeben haben. Da sie häufig sehr phantastische Form annehmen, so ist man mitunter fälschlich geneigt gewesen, sie als Zellparasiten zu deuten, und ein grosser Teil der als solche beschriebenen Zeleinschlüsse sind nichts weiter als solche degenerierten Trümmer phagocytotisch aufgenommener und vorher abgetöteter Gewebszellen.

Bei der Entwicklung des Menschen nehmen bekanntlich, je weiter diese Entwicklung vom Ei aus fortgeschritten ist, die Zellen immer höhere Differenzierungsgrade an und die verschiedenen Zellarten verhalten sich in dieser Beziehung nicht ganz gleichartig. Aber wenn sie schliesslich ihre definitive Ausbildung erlangt haben, so sind sie so weit differenziert, dass sie nur an ganz bestimmten Stellen und in ganz bestimmter Beziehung zu den benachbarten Geweben existieren können. Darauf beruht die Fähigkeit dieser Zellen, sich nur an denjenigen Stellen dauernd aufhalten zu können, wo sie unter physiologischen Bedingungen hingehören, und es ist darauf zurückzuführen, dass es bisher niemals gelungen ist, differenzierte Gewebe an irgend einer anderen Stelle des Körpers durch Transplantation dauernd anzusiedeln. Selbst wenn man mangelhaft differenzierte Zellen von Embryonen in die inneren Organe ausgewachsener Tiere bringt, so gewöhnen sich dieselben nicht mehr an diese veränderte Situation. Zwar können sie, wie ich schon vor längerer Zeit nachgewiesen habe und wie neuerdings wieder Wilms gezeigt hat, eine zeitlang weiter wachsen; dabei aber behalten sie nicht etwa den embryonalen Charakter bei, sondern sie differen-

zieren sich in ganz ausgezeichneter Weise, weil sie es auch bei normaler Entwicklung getan haben würden. Das ging speziell aus den Versuchen hervor, die ich vor Jahren angestellt habe. Ich brachte Epidermisstücke junger Embryonen von Kaninchen in die vordere Augenkammer der Muttertiere, nachdem ich mich vorher überzeugt hatte, dass die Epidermis noch keine Spur von Haarentwicklung aufwies. Trotz dieser veränderten Situation differenzierte sich die Epidermis in normaler Weise weiter und es wuchsen Haare aus den transplantierten Stücken hervor. Schliesslich aber gingen die transplantierten Stücke zu Grunde und wurden resorbiert, wenn nicht schon vorher eine durch eine Perforation der Cornea hinzutretende Eiterung das Ganze zerstört hatte.

Bekanntlich verhalten sich nun die Zellen maligner Geschwülste in dieser Beziehung wesentlich anders, denn darin besteht ja gerade ihre Malignität, dass sie imstande sind, sich von der Stelle ihrer Entstehung loszulösen und bei Verschleppung in andere Körperteile, gleichgiltig wohin, dort sich wieder anzusiedeln und zu neuer Geschwulstbildung Veranlassung zu geben. So kann man beobachten, dass während normale Epidermis nur an Oberflächen zu gedeihen vermag, die von der Epidermis ausgehenden Krebse im Innern von Lymphdrüsen, in der Leber, in der Lunge usw. gedeihen können. Zahlreiche Versuche von Schilddrüsentransplantationen sind mit wesentlich negativem Erfolge von Lubarsch und Anderen ausgeführt worden. Aber die bösartigen Geschwülste der Schilddrüse können in den verschiedensten Organen und auch im Knochenmark aufs üppigste gedeihen. Auch Ribbert und viele Andere haben sich ausgiebig daran beteiligt, diese Verhältnisse der Gewebstransplantation klarzulegen, und es ist daher um so merkwürdiger, dass Ribbert, in seiner ganzen Geschwulsttheorie diesen wichtigen und prinzipiellen Punkt durchaus übersieht und ganz ausser Acht lässt. Wenn auch nicht noch zahlreiche andere Gründe gegen die Ribbertsche Theorie sprächen, so würde dieser Punkt allein genügen, um dieselbe zu entkräften. Es besteht also ein durchgreifender Unterschied in dieser Beziehung zwischen den Zellen maligner Geschwülste und den physiologischen Zellen, und das war ja die Veranlassung dafür, dass ich in den Begriff der Anaplasie der Geschwulstzellen neben der geringeren Differenzierung auch die Eigentümlichkeit der Zellen aufnahm, in eine geringere Abhängigkeit von ihrer Nachbarschaft zu treten und eine grössere selbständige Existenzfähigkeit zu bekommen. Es ist unzweifelhaft, dass auch diese Eigenschaft zu der Funktion der Zellen gehört, und wir lernen daraus, dass auch hier die spezifische Funktion der Zellen abnimmt und sich in eine andere mehr allgemeiner Natur umwandelt, die ebenfalls mit zunehmender Anaplasie zunimmt.

Seit langer Zeit werden die bösartigen Geschwülste in spezifischen Zusammenhang gebracht mit der sogenannten Krebskachexie. Für die An-

hänger der parasitären Theorie des Krebses ist es nicht schwer, eine solche Kachexie durch Einwirkung der von etwaigen Parasiten erzeugten Toxine zurückzuführen. Aber schon in der Zeit, bevor man an eine solche parasitäre Ursache des Krebses dachte, hatte man die Vorstellung, dass von den bösartigen Geschwülsten giftige Substanzen produziert würden, die den Körper in ganz bestimmter Richtung hin schädigten. Die alten Pathologen, die noch den Krebs selber als einen im menschlichen Körper lebenden Parasiten auffassten, glaubten, dass dieses Tier am Fleisch des Menschen zehrte, und eine durch Jahrhunderte betriebene Therapie richtete sich daher darauf, dem Krebs anderweitige Nahrung zuzuführen durch Aufbinden von Fleisch, damit derselbe sich von diesem Fleisch ernähre und nicht von dem Fleisch des Menschen. Von der Zeit an, wo man sich überzeigte, dass die Krebszellen integrierende Bestandteile des menschlichen Körpers seien, hat man lange Jahre die Frage der Krebskachexie überhaupt nicht diskutiert, und erst als man anfang, über die Funktion der Krebszelle nachzudenken, entwickelte sich die Anschauung, dass vielleicht die in ihrer Funktion gestörten oder physiologisch veränderten Zellen selbst einen Giftstoff produzierten, der in schädlicher Weise auf den Körper einwirken könnte. Diese Anschauungsweise hat auch meinem Gedankengang, als ich den Begriff der Anaplasie entwickelte, nicht ganz fern gelegen, und ich habe ihn wenigstens andeutungsweise in meinen „Zellstudien“ erwähnt.

Später bin ich aber doch inbezug auf die Krebskachexie ganz anderer Ansicht geworden. Es ist nämlich seit langem bekannt, dass es zahlreiche Fälle von Krebs gibt, bei denen durchaus nicht eine ausgesprochene Kachexie besteht, oder bei denen die Kachexie wenigstens erst im letzten Stadium kurz vor dem Tode des Patienten auftritt, nachdem vorher die Geschwulst schon jahrelang bestanden hat. Dahin gehören z. B. die oft sich über Dezennien hinziehenden Krebse des Gesichts, dahin auch viele Mammacarcinome, Uteruscarcinome usw. Daraufhin habe ich angefangen, die einzelnen Fälle inbezug auf die vorhandene Kachexie genauer zu analysieren, und ich bin in der Tat zu dem Schluss gekommen, dass der Krebs als solcher überhaupt keine Kachexie erzeugt, sondern es nur die begleitenden Umstände sind, die bei der Mehrzahl der Fälle die Anämie und die Abmagerung hervorbringen. Alle Fälle nämlich, bei denen eine ausgesprochene Kachexie vorhanden ist, betreffen Krebse des Verdauungstrakts, wodurch entweder die Nahrungsaufnahme mechanisch gehindert wird, oder die Verdauung selbst gestört ist, zweitens solche Krebse, die ausgedehnt ulzeriert und verjaucht sind und dadurch mit Bakterieninfektionen verknüpft sind, und endlich drittens solche Carcinome, die durch zahlreiche Metastasen die Funktion vieler Organe stören. Eine einzige Beobachtung scheint gegen diese Anschauung zu sprechen, nämlich die, dass

man zuweilen bei Fällen von klinisch perniziöser Anämie ganz kleine beginnende Magenkrebsse findet, die sicherlich als solche noch nicht instande gewesen wären, die Verdauung so weit zu stören, dass durch Vermittelung dieser Störung die Anämie entstanden sei. Man glaubte vielmehr in diesen Fällen annehmen zu müssen, dass die perniziöse Anämie eine Folge der Giftwirkung dieser kleinen Carcinome sei. Eine solche Anschauung halte ich für unrichtig und zwar aus der Beobachtung heraus, dass neben diesen Carcinomen ganz regelmässig bei der perniziösen Anämie eine Anadenie des Magens vorhanden ist. Seit vielen Jahren bin ich zu der Ueberzeugung gelangt, dass die Anadenie des Magens in der Tat das Primäre der perniziösen Anämie ist. Nun findet man sehr häufig bei der Anadenie, ja ich möchte sogar glauben in der Mehrzahl der Fälle neben einer äussersten Atrophie der Schleimhaut im Fundus des Magens, Wucherungen noch an anderen Stellen, besonders häufig nach dem Pylorus zu. Diese Wucherungen sind gewöhnlich kleine Polypen, und man kann unmittelbar diese hyperplastischen Zustände neben den atrophischen finden. Die nahe Beziehung der Magen- und Darmpolypen zu den Carcinomen, wie wir sie besonders seit den schönen Untersuchungen Hausers kennen, lassen es erklären, dass im Anschluss an eine solche Anadenie des Magens ein Carcinom sich entwickeln kann. Ein solches würde dann niemals die Ursache der perniziösen Anämie sein, sondern eine Folge der Magenkrankung, die einerseits zur Anadenie und dadurch sekundär zur perniziösen Anämie führt, andererseits zur Wucherung, zur Polypenbildung und zum Carcinom.

Als ich vor ca. zwei Jahren zum erstenmale diese abweichende Anschauung entwickelte, dass es eine spezifische Krebskachexie nicht gäbe, sondern dass die Kachexie die Folge von Begleitumständen sei, da stiess ich damit auf vielfachen Widerspruch. Heutzutage haben eine ganze Reihe von chemischen und Stoffwechseluntersuchungen zweifellos dargetan, dass es eine spezifische Krebskachexie nicht gibt, und wir sind daher auch einstweilen nicht mehr berechtigt zu behaupten, dass von den anaplastisch veränderten Geschwulstzellen dem Körper irgend welche Stoffe zugeführt würden, die für denselben in bestimmter Richtung hin schädlich sind.

In allerneuester Zeit hat Ehrlich seine interessanten Beobachtungen über die Transplantation von Carcinomen mitgeteilt. Von diesen würden hier besonders inbetracht kommen seine Angaben über die scheinbare Immunität solchen Transplantationen gegenüber, und es würden sich daraus vielleicht im weiteren noch besondere Funktionen der Geschwulstzellen ableiten lassen. Ehrlich selbst hat seine Mitteilungen in dieser Richtung mit grosser Vorsicht vorgebracht und speziell darauf hingewiesen, dass es noch keineswegs feststeht, wie weit die bisher nur an Mäusen gemachten Erfahrungen sich auf andere Tiere und speziell auf den Menschen übertragen lassen. Es ist aber noch weiter dazu zu bemerken, dass diese Ge-

schwülste der Mäuse sowohl in histologischer wie in physiologischer Beziehung sich von den Carcinomen des Menschen nicht unwesentlich unterscheiden, so dass inbezug auf diesen Punkt bisher ein abschliessendes Urteil auch noch nicht annähernd gefällt werden kann.

Wenn wir zum Schluss die Resultate dieser Betrachtungen zusammenfassen, so können wir kurz Folgendes sagen. Die Zellen der malignen Geschwülste besitzen eine Funktion und überhaupt eine physiologische Existenz, die sich derjenigen des normalen Gewebes, aus dem die Geschwülste hervorgehen, in jeder Weise anschliesst. Mit zunehmender Anaplasie der Zellen verändert sich die Funktion zunächst quantitativ, dann auch qualitativ. Ob die Funktion der Zellen jedesmal vollständig aufhört in dem Falle stärkster Anaplasie, ist aus dem Grunde bisher nicht möglich festzustellen, weil ihre morphologische Aeusserung soweit reduziert ist, dass sie auf gewöhnlichem Wege nicht mehr erkannt werden kann. Doch ist aus der Form der Zellen und aus der Struktur solcher Geschwülste stärkster Anaplasie wohl zu schliessen, dass die Zellen schliesslich keine andere Funktion mehr haben, als zu ihrer Erhaltung und zu ihrer Vermehrung absolut notwendig ist.
